

DR-1101

Estudo dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças vivendo com HIV/aids, nas eras pré e pós-HAART

Thais Cláudia Roma de Oliveira Konstantyner

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para a
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Epidemiologia

**Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria do
Rosário Dias de Oliveira Latorre**



São Paulo

2012

53781/2012

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

Financiado pela CAPES - Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Bolsa de estágio de Doutorado no exterior

Processo: 3031/10-1



*À melhor família do mundo,
Antônio Edson, Vada, Fernanda e Einstein.*

Ao melhor marido do mundo, Tulio.

AGRADECIMENTOS

À querida professora e orientadora Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, por nunca deixar de acreditar em mim, pelas orientações acadêmicas, pelos conselhos de amiga e, principalmente, pelas broncas de mãe que contribuíram para meu crescimento.

À também querida Dr.^a Heloísa Helena de Sousa Marques, pelas imprescindíveis orientações clínicas e, acima de tudo, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação às crianças vivendo com HIV/aids.

Às professoras Dr.^a Laura Cunha Rodrigues e Dr.^a Bianca Lucia DeStavola pelas quais, gentilmente, fui recebida durante o estágio na Inglaterra e que tiveram papel importante no desenvolvimento deste trabalho.

À Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em especial, ao Departamento de Epidemiologia, pela oportunidade de cursar o programa de Doutorado.

Ao Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara”, pelo consentimento para realização desta pesquisa.

À *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, especialmente, ao *Department of Epidemiology*, pela riquíssima experiência acadêmica e pessoal.

Aos professores que participaram do exame de qualificação, Prof. Dr. José Maria Pacheco de Souza e Prof. Dr. Aluisio Augusto Cotrim Segurado, agradeço pelo tão necessário norteamento nesta fase do trabalho.

Aos professores membros da banca de defesa, Dra. Luiza Matida, Dra. Marinella Della Negra, Dra. Daisy Maria Machado e Prof. Dr. José Maria Pacheco de Souza,

deixo o meu muito obrigado pelas valiosas contribuições e análises cuidadosas deste trabalho.

A todos os funcionários da Secretaria de Pós-graduação, do Departamento de Epidemiologia e da Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública.

Às minhas amigas e colegas da equipe de pesquisadores que contribuíram para o nascimento deste trabalho e com as quais foi compartilhada uma árdua e gratificante caminhada.

À melhor família do mundo, que sempre acreditou em mim, apoiando minhas decisões e aceitando meus pensamentos peculiares, ficam meus eternos agradecimentos.

Ao melhor marido do mundo, pelo amor, paciência, orientações e companheirismo inesgotáveis.

***“A infância é medida em termos de sons, cheiros e imagens
antes que emerja a sombria hora da razão.”***

John Betjeman

APRESENTAÇÃO

Com a tese ***Estudo dos sinais e sintomas indicativos de aids em crianças vivendo com HIV/aids, nas eras pré e pós-HAART***, concluo o programa de Doutorado da Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da USP.

O presente trabalho integrou uma série de pesquisas sobre qualidade de vida de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, atendidos e acompanhados pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estes trabalhos vêm sendo conduzidos sob a responsabilidade das pesquisadoras Dra. Heloísa Helena de Sousa Marques e Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, desde 2001.

A proposta deste estudo foi estimar a incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças vivendo com HIV/aids, verificando se houve redução entre as eras pré e pós-HAART e analisar os fatores associados ao tempo livre de candidíase oral, utilizando técnica de análise de sobrevivência para medidas repetidas.

Como autora, espero ter contribuído de forma objetiva para a produção de conhecimentos relevantes no contexto da infecção pelo HIV em crianças em nosso país.

Thais Cláudia Roma de Oliveira Konstantyner

03 de julho de 2012

RESUMO

Konstantyner TCRO. **Estudo dos sinais e sintomas indicativos de aids em crianças vivendo com HIV/aids nas eras pré e pós-HAART** [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2012.

Introdução: o perfil epidemiológico dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças vem mudando conforme novos medicamentos são disponibilizados para o tratamento, como a HAART. **Objetivos:** estimar incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve, moderado e grave em crianças vivendo com HIV/aids, verificando se houve redução entre as eras pré e pós-HAART; verificar os fatores associados ao tempo livre de candidíase oral, utilizando técnica de análise de sobrevivida para medidas repetidas. **Métodos:** estudo de coorte com crianças vivendo com HIV/aids em acompanhamento no ICr, de 1985 a 2009. Uma coorte pré-HAART e outra pós-HAART foram formadas para a análise da incidência e recorrência de sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, com 165 e 111 crianças, respectivamente. Uma única coorte foi formada para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral, com 287 crianças, totalizando 421 observações. A caracterização da amostra foi realizada por meio de estatística descritiva. As incidências dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids foram calculadas para as coortes pré e pós-HAART. O modelo marginal para tempos de falhas múltiplas de Prentice, Williams e Peterson foi empregado para investigação dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral. **Resultados:** a incidência global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids foi reduzida de 30,3 para 9,3 casos por 100 crianças-ano, nas coortes pré e pós-HAART, respectivamente. Houve redução nos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado de 29,6 para 8,4 casos por 100 crianças-ano; especificamente, anemia, candidíase oral, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, herpes zoster, tuberculose pulmonar e trombocitopenia tiveram redução estatisticamente significativa em suas incidências. Houve redução nas doenças indicativas de aids de caráter grave de 12 para 3,9 casos por 100 crianças-ano e apenas candidíase grave, criptosporidíase e encefalopatia apresentaram redução estatisticamente significativa em suas incidências. A anemia e candidíase oral foram os agravos mais recorrentes em ambas as coortes e houve redução estatisticamente significativa somente para a recorrência de candidíase oral. Os fatores associados ao tempo livre de candidíase oral foram: imunodepressão moderada (HR=2,5; $p=0,005$) ou grave (HR=3,5; $p<0,001$), anemia (HR=3,3; $p<0,001$), desnutrição (HR=2,6; $p=0,004$), internação (HR=2,2; $p<0,001$) e o uso de terapia antirretroviral: monoterapia (HR=0,5; $p=0,006$), terapia dupla (HR=0,3; $p<0,001$) ou terapia tripla/HAART (HR=0,1; $p<0,001$).

Descritores: aids, HIV, doenças oportunistas, análise de sobrevivida, estudos de coorte.

ABSTRACT

Konstantyner TCRO. **Signs, symptoms and diseases indicative of aids in children living with HIV/aids in pre and post-HAART eras** [thesis]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2012.

Introduction: the epidemiological profile of the signs, symptoms and diseases indicative of aids has been changing as new medications are available for treatment, as the HAART. **Aim:** to estimate the incidence and recurrence of the signs, symptoms and diseases indicative of aids in children living with HIV/aids, checking if there was reduction between the pre and post-HAART eras; to analyze the oral candidiasis free-time associated factors using survival analysis technique for repeated measures. **Methods:** cohort study with children living with HIV/aids, following by ICr from 1985 to 2009. A pre-HAART cohort and other post-HAART cohort were formed for the analysis of incidence and recurrence of signs, symptoms and diseases indicative of aids, with 165 and 111 children, respectively. A single cohort was formed for the analysis of oral candidiasis free-time associated factors with oral candidiasis, with 287 children, totaling 421 observations. The characterization of the sample was made by descriptive statistics. The incidence rates of signs, symptoms and diseases indicative of aids were calculated for pre and post-HAART cohorts. The marginal model to multiple failures times of Prentice, Williams and Peterson was employed to investigate oral candidiasis free-time associated factors. **Results:** the overall incidence of signs, symptoms and diseases indicative of aids was reduced from 9.3 to 30.3 cases per 100 children-year in pre and post-HAART cohorts, respectively. The incidence rate of mild or moderate signs, symptoms and diseases indicative of aids indicative was reduced from 29.6 to 8.4 cases per 100 children-year; specifically, anemia, cardiopathy, oral candidiasis, hepatopatya-splenomegaly, herpes zoster, pulmonary tuberculosis and thrombocytopenia had statistically significant reduction in their incidence rates. The incidence rate of severe diseases indicative of aids was reduced from 12 to 3.9 cases per 100 children-year and only severe candidiasis, cryptosporidiosis and encephalopathy showed statistically significant reduction in their incidence rates. Anemia and oral candidiasis were the most recurrent events in pre and post-HAART cohorts and there was reduction statistically significant only for the recurrence of oral candidiasis. Oral candidiasis free-time associated factors were: moderate immunodepression (HR = 2.5; p = 0.005) or severe immunodepression (HR = 3.5; p < 0.001), anemia (HR = 3.3; p < 0.001), malnutrition (HR = 2.6; p = 0.004), hospitalization (HR = 2.2; p < 0.001) and the use of antiretroviral therapy: monotherapy (HR = 0.5, p = 0.006), dual therapy (HR = 0.3, p 0.001 <) or triple therapy/HAART (HR = 0.1; p < 0.001).

Keywords: aids, HIV, opportunistic infections, survival analyses, cohort studies.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	
1.1 A história do HIV/aids em crianças	p. 19
1.2 Os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças	p. 21
1.3 O tratamento antirretroviral para crianças no Brasil	p. 28
1.4 A vigilância epidemiológica da aids em crianças no Brasil	p. 32
1.5 Justificativa do estudo	p. 34
2. OBJETIVOS	
2.1 Objetivo geral	p. 37
2.2 Objetivos específicos	p. 37
3. MÉTODOS	
3.1 Tipo de estudo	p. 39
3.2 Local de estudo	p. 39
3.3 População de estudo	p. 40
3.4 As coortes	p. 40
3.5 Métodos	p. 46
3.6 Conceitos e definições	p. 47
3.7 Variáveis de estudo	p. 53
3.8 Análise estatística	p. 56
3.9 Pacote estatístico utilizado para análise	p. 61
3.10 Questões éticas	p. 61
4. RESULTADOS	
4.1 Resultados da análise da incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids	p. 63
4.2 Resultados da análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral	p. 72
5. DISCUSSÃO	
5.1 Aspectos gerais do estudo	p. 78
5.2 Incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, nas eras pré e pós-HAART	p. 81
5.3 Fatores associados ao tempo livre de candidíase oral	p. 96
6. CONCLUSÕES	p. 101
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	p. 103

ANEXO 1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa de “Avaliação de perdas auditivas em crianças e adolescentes portadores do HIV”	p. 120
ANEXO 2 Aprovação da CAPPesq de “Avaliação de perdas auditivas em crianças e adolescentes portadores do HIV”	p. 122
ANEXO 3 Questionário do Projeto ICr 2009	p. 124
ANEXO 4 Classificação de sinais indicativos de AIDS em crianças	p. 133
ANEXO 5 Sinais, sintomas e doenças indicativos de AIDS (CDC modificado)	p. 135
ANEXO 6 Evidência laboratorial de imunodeficiência e classificação das categorias imunológicas da infecção pelo HIV	p. 139
ANEXO 7 Definições e diagnóstico dos sinais, sintomas e doenças indicativos de AIDS de caráter leve, moderado e grave	p. 141
ANEXO 8 Classificação das drogas antirretrovirais em pediatria	p. 149
ANEXO 9 Comparação entre as classificações clínicas do CDC	p. 151
ANEXO 10 Resíduos das variáveis associadas ao tempo livre de candidíase oral pelo método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo do tempo de seguimento	p. 153
ANEXO 11 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FSP	p.155
ANEXO 12 Currículo de Thais C. Roma de Oliveira Konstantyner	p.157
ANEXO 13 Currículo de Maria do Rosário D. de Oliveira Latorre	p.159

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Distribuição das crianças segundo características demográficas, clínicas, laboratoriais e de tratamento nas eras pré e pós-HAART. ICr, 1985 a 2009. p. 64
- Tabela 2 - Incidência e razão de incidências dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids nas eras pré e pós-HAART. ICr, 1985 a 2009. p. 64
- Tabela 3 - Distribuição das crianças segundo recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids nas eras pré e pós-HAART. ICr, 1985 a 2009. p. 71
- Tabela 4 - Distribuição das observações, referentes a 287 crianças, segundo características demográficas, clínicas, laboratoriais e de tratamento. ICr, 1985 a 2009. p. 73
- Tabela 5 - Análises univariada e múltipla dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral em crianças infectadas pelo HIV. ICr, 1985 a 2009. p. 76

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - HIV Fatores determinantes da candidíase oral. p. 26
- Figura 2 - Cronologia da introdução dos medicamentos para terapia antirretroviral em crianças no Brasil, 1996 a 2009. p. 31
- Figura 3 - Formação das coortes para a análise da incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids. p. 41
- Figura 4 - Falha e censura para a análise da incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids. p. 43
- Figura 5 - Formação da coorte para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral. p. 44
- Figura 6 - Falha e censura para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral. p. 45
- Figura 7 - Estrutura do banco de dados para o emprego do modelo de sobrevida para falhas múltiplas de Prentice, Willians e Peterson (PWP). p. 58
- Figura 8 - Probabilidade acumulada de tempo livre de doença segundo sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado. ICr, 1985 a 2009. p. 67
- Figura 9 - Probabilidade acumulada de tempo livre de doença segundo doenças indicativas de aids de caráter grave. ICr, 1985 a 2009. p. 69
- Figura 10 - Probabilidade acumulada de tempo livre de candidíase oral. ICr, 1985 a 2009. p. 74

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Classificação clínica de crianças infectadas pelo HIV. p. 22
- Quadro 2 - Classificação imunológica de crianças infectadas pelo HIV. p. 22
- Quadro 3 - Sinais, sintomas e doenças associados à aids, segundo critério de definição de caso vigente no Brasil. p. 33
- Quadro 4 - Definições diagnósticas dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado. p. 49
- Quadro 5 - Definições diagnósticas das doenças indicativas de aids de caráter grave. p. 50
- Quadro 6 - Variáveis para a análise da incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids. p. 54
- Quadro 7 - Variáveis para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral. p. 55

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ICr	Instituto da Criança “Professor Pedro de Alcântara”
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos
ITRNt	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleotídeos
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos
IP	Inibidor de Protease
IRIS	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica
HAART	<i>Highly Active Anti-Retroviral Therapy</i> (Terapia antiretroviral de alta potência)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LIP	Pneumonia intersticial linfóide
PWP	Prentice, Williams e Peterson
SUS	Sistema Único de Saúde

1. INTRODUÇÃO

1.1 A história do HIV/aids em crianças

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) em crianças tem sido um dos maiores desafios em saúde pública mundial nas últimas três décadas (UNAIDS, 2010).

A aids é a manifestação mais grave da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que leva a imunossupressão, resultando no surgimento de infecções de repetição, alterações hematológicas e neoplasias nos indivíduos acometidos (SUCCI, MACHADO e GOUVEA, 2007).

Entretanto, em 1981, quando os primeiros casos de aids em adultos foram notificados (CDC, 1981^a; CDC, 1981^b), a etiologia infecciosa, o agente causador e as manifestações clínicas da doença eram desconhecidos. E foi neste cenário que ocorreu a primeira notificação de um possível caso de aids em criança: tratava-se de um menino norte-americano, nascido em 1981, que apresentou sinais de imunodeficiência aos seis meses de idade (CDC, 1982^a; AMMANN et al., 1983).

Em seguida, uma série de casos de imunodeficiência inexplicável em crianças foi identificada, suscitando a suspeita de que a aquisição da doença poderia ter acontecido por meio da transmissão do agente etiológico de mãe para filho (CDC, 1982^b).

Dois anos e meio após a detecção dos primeiros casos da nova doença, o HIV foi descrito pelos pesquisadores Dr. Francois Barre-Sinoussi e Dr. Luc Montagnier e colegas do Instituto Pasteur francês (BARRE-SINOUSSE et al., 1983). Quase ao mesmo tempo, prova adicional da causalidade, bem como a demonstração de crescimento sustentado viral *in vitro* foram relatadas pelo Dr. Robert Gallo e colegas do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (GALLO et al., 1984).

De fato, a nova síndrome estava ocorrendo em crianças e começava-se a levantar a hipótese de que o aumento do número de casos de aids em adultos refletiria no aumento do número de casos em crianças no futuro (AMMANN, 1983). E foi o que, de fato, aconteceu.

No início dos anos 90, a disseminação da aids já havia atingido vários países. A epidemia alastrou-se entre os heterossexuais e o acometimento de mulheres em idade fértil resultou em aumento considerável no número de crianças infectadas por transmissão vertical nas diversas partes do mundo (UNAIDS, 2006), inclusive no Brasil (FONSECA e BASTOS, 2007), conforme previsões feitas anteriormente (AMMANN, 1983).

Entretanto, a implementação de ações de saúde pública, como a indicação do uso de terapia antirretroviral de alta potência (HAART) durante a gestação e por seis semanas para o recém-nascido (CONNOR et al., 1994) e a recomendação da testagem sorológica para detecção do HIV no pré-natal (BRASIL, 2007) tiveram papel substancial na mudança do rumo da epidemia da infecção pelo HIV entre crianças (COOPER et al., 2002; SIEGFRIED et al., 2011). Desta forma, ainda no final da década de 90, foi dado início ao processo de declínio na incidência de crianças infectadas, o que vem acontecendo até os dias atuais (RAMOS et al., 2011^a).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, atualmente há 2,5 milhões de crianças vivendo com HIV em todo o mundo, sendo que 2,3 milhões na África subsaariana. A principal forma de transmissão continua sendo a vertical e estima-se que 370.000 crianças contraíram HIV desta maneira em 2009, o que representa uma queda de 24% no número de casos novos, nos últimos cinco anos nesta população (UNAIDS, 2010).

No Brasil, a epidemia da aids em crianças com menos de 13 anos de idade vem seguindo a mesma tendência. No ano de 2009, a incidência da

doença foi de 1,7 casos por 100.000 habitantes, representando uma redução de 51% nos últimos cinco anos (BRASIL, 2010).

1.2 Os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças

Os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, em especial, as doenças oportunistas, têm sido causa importante de morbimortalidade em crianças vivendo com HIV/aids (DANKER et al., 2001; PRENDERGAST et al., 2007). Estes agravos são consequência da capacidade limitada de defesa do hospedeiro, determinada pelo vírus, que causa disfunção no sistema imunológico, destruindo, principalmente, os linfócitos T CD4+ (MARQUES e MASUR, 2000).

Do ponto de vista clínico, crianças infectadas pelo HIV podem evoluir de diversas formas, variando desde a ausência total de sinais, sintomas e doenças indicativos de aids até a apresentação completa da síndrome.

Tal fato levou o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) a propor uma classificação baseada na intensidade das manifestações clínicas, associadas às alterações imunológicas (CDC, 1994) que, posteriormente, foi revisada e adaptada à realidade brasileira (BRASIL, 2000^a). Segundo este sistema, a criança é classificada de forma combinada entre as categorias N, A, B ou C, de acordo com as manifestações clínicas (Quadro 1), e os graus 1, 2 ou 3, conforme alteração imunológica para idade (Quadro 2).

A história natural dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em pediatria, particularmente, das doenças infecciosas, difere da observada na fase adulta. Enquanto que nos adultos estes eventos são uma reativação

Quadro 1 – Classificação clínica de crianças infectadas pelo HIV

Classificação clínica	Definição
Categoria N	Ausência de sinais e/ou sintomas ou com apenas uma das condições da categoria A.
Categoria A	Presença de duas ou mais das seguintes condições, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C: linfadenopatia, hepatomegalia; esplenomegalia; parotidite; e infecção de vias aéreas superiores persistente ou recorrente.
Categoria B	Presença de uma ou mais das seguintes condições, porém sem nenhuma das condições da categoria C: anemia; trombocitopenia; meningite bacteriana; pneumonia; sepse; tuberculose pulmonar; candidíase oral persistente; miocardiopatia; citomegalovirose (<1 mês de vida); diarreia recorrente ou crônica; hepatite; estomatite pelo vírus do herpes simples recorrente, pneumonite ou esofagite, por herpes simples (<1 mês de vida); herpes zoster; pneumonia intersticial linfoide; nefropatia; nocardiose; febre persistente; toxoplasmose (<1 mês de vida); e varicela disseminada ou complicada.
Categoria C	Presença de uma ou mais das seguintes condições: infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes; candidíase esofágica ou pulmonar; coccidioidomicose disseminada; criptococose extrapulmonar; criptosporidíase ou isosporíase com diarreia; citomegalovirose em locais além do fígado, baço ou linfonodos (>1 mês de vida); encefalopatia pelo HIV; infecção por herpes simples, úlceras mucocutâneas persistentes, pneumonite ou esofagite (> 1 mês de vida); histoplasmose disseminada; <i>M. tuberculosis</i> disseminada ou extrapulmonar; micobacteriose (outras espécies de <i>Mycobacterium</i> ou não identificadas, disseminadas <i>M. avium</i> ou <i>M. kansasii</i> disseminados); pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> ; salmonelose disseminada recorrente; toxoplasmose cerebral (> 1 mês de vida); síndrome da emaciação; leucoencefalopatia multifocal progressiva; sarcoma de Kaposi; linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

(BRASIL, 2000)

Quadro 2 – Classificação imunológica de crianças infectadas pelo HIV.

Alteração imunológica	Contagem de linfócito T CD4+, segundo faixa etária		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
1 - Ausente	≥ 1500 céls/mm ³	≥ 1000 céls/mm ³	≥ 500 céls/mm ³
2 - Moderada	750 – 1499 céls/mm ³	500-999 céls/mm ³	200 – 499 céls/mm ³
3 - Grave	< 750 céls/mm ³	< 500 céls/mm ³	< 200 céls/mm ³

(BRASIL, 2000)

de patógenos previamente adquiridos, nas crianças geralmente representam a primeira infecção. Além disso, crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical entram em contato com esses patógenos no momento em que o sistema imunológico já está sob a ação viral, podendo resultar em manifestações clínicas diferentes das comumente notadas em adultos. Por exemplo, as formas extrapulmonar e disseminada da tuberculose são mais frequentes em crianças do que em adultos infectados pelo HIV (MOFENSON et al., 2005).

De maneira geral, na ausência de tratamento adequado, essa população segue um padrão bimodal de progressão da doença: a maioria tem início tardio, com sintomas mais discretos e sobrevivem mais de cinco anos enquanto que cerca de 20% tem início precoce, com sintomas graves que mais rapidamente evoluem ao óbito (AUGER, THOMAS e DE GRUTTOLA, 1988; BLANCHE et al., 1990; DE MARTINO et al., 1994; GRAY et al., 2001; JAMES et al., 2011). Ainda, crianças que se contaminaram durante o período intra-uterino parecem manifestar mais rápida e precocemente sinais e sintomas clínicos do que crianças contaminadas no parto ou pós-parto (MOFENSON, 1994).

Profilaxias específicas e a vacinação devem ser empregadas como medidas preventivas para o surgimento, especialmente, das doenças indicativas de aids (CDC, 2009; BRASIL, 2009^b). Contudo, estudos têm mostrado que a terapia antirretroviral tem papel fundamental e independente neste processo, reduzindo o número de episódios e/ou a gravidade destes agravos (WOOD et al., 2008; STURT et al., 2012).

Dentre os fatores associados à ocorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, destacam-se situações como porcentagens persistentemente baixas de linfócito T CD4+, presença de episódio prévio do agravo em questão, ausência de terapia profilática específica e tratamento

antirretroviral inadequado (YLITALO et al., 2006; GOLUB, DUROVNI, KING et al. 2008; CHIOU, GROLL, GONZALEZ, 2000).

No período anterior ao surgimento dos antirretrovirais, em especial a HAART, a principal causa de morte entre crianças vivendo com HIV/aids eram as doenças indicativas de aids, em especial, as oportunistas (DANKER et al., 2001).

O advento da HAART fez com que a magnitude dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids fosse reduzida drasticamente. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos observou uma redução na incidência de todos os eventos estudados, quando comparadas as eras pré e pós-HAART. Por exemplo, a incidência de pneumonia bacteriana passou de 11,1 na era pré-HAART para 2,2 por 100 crianças-ano na era pós-HAART; herpes zoster de 2,9 para 1,1 por 100 crianças-ano; e pneumocistose de 1,3 para 0,09 por 100 crianças-ano (GONA et al., 2006).

Outro estudo norte-americano mostrou uma queda na incidência global dos eventos estudados de 14,4 para 1,1 casos por 100 crianças-ano. Especificamente, reduções estatisticamente significativas foram observadas em algumas das doenças indicativas de aids, incluindo pneumocistose (5,8 X 0,3 casos por 100 crianças-ano), infecção bacteriana de repetição (4,7 X 0,2 casos por 100 crianças-ano), citomegalovirose (1,4 X 0,1 casos por 100 crianças-ano) e tuberculose disseminada (1,3 X 0,2 casos por 100 crianças-ano). Em adição, a análise evidenciou que as crianças nascidas na era pré-HAART desenvolveram o primeiro episódio destes eventos mais rapidamente do que as crianças nascidas na era pós-HAART (NESHEIM et al., 2007), fato provavelmente relacionado ao adiamento do início do tratamento, devido ao diagnóstico mais tardio do HIV, característica do período pré-HAART.

Já um trabalho brasileiro, realizado em Belo Horizonte, concluiu que houve redução na incidência global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de 18,3 para 2,63 casos por 100 crianças-ano, nas eras pré e pós-HAART, respectivamente. A incidência da infecção bacteriana de repetição foi reduzida de 46,4 para 11,9 casos por 100 crianças-ano enquanto que a candidíase esofágica teve uma queda de 28,2 para 4,9 casos por 100 crianças-ano (CANDIANI et al., 2007).

Entretanto, apesar da redução substancial consequente ao surgimento da HAART, os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids continuam a incidir e reincidir em crianças vivendo com HIV/aids. Isto torna imprescindível a avaliação periódica do efeito dos antirretrovirais a longo-prazo e da efetividade de novas terapias na incidência destes agravos.

1.2.1 A candidíase oral

Dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, a candidíase oral persistente é a doença fúngica mais frequente em crianças infectadas pelo HIV no mundo (CDC, 2009). A incidência varia entre 11% e 83,3% em países em desenvolvimento (NAIDOO e CHIKTE, 2004; RANGANATHAN e HELMALATHA, 2006; CEPEDA et al., 2010) e esta oscilação está relacionada a fatores sócio demográficos, características clínicas do grupo estudado e método de diagnóstico empregado (CAMPO et al., 2002).

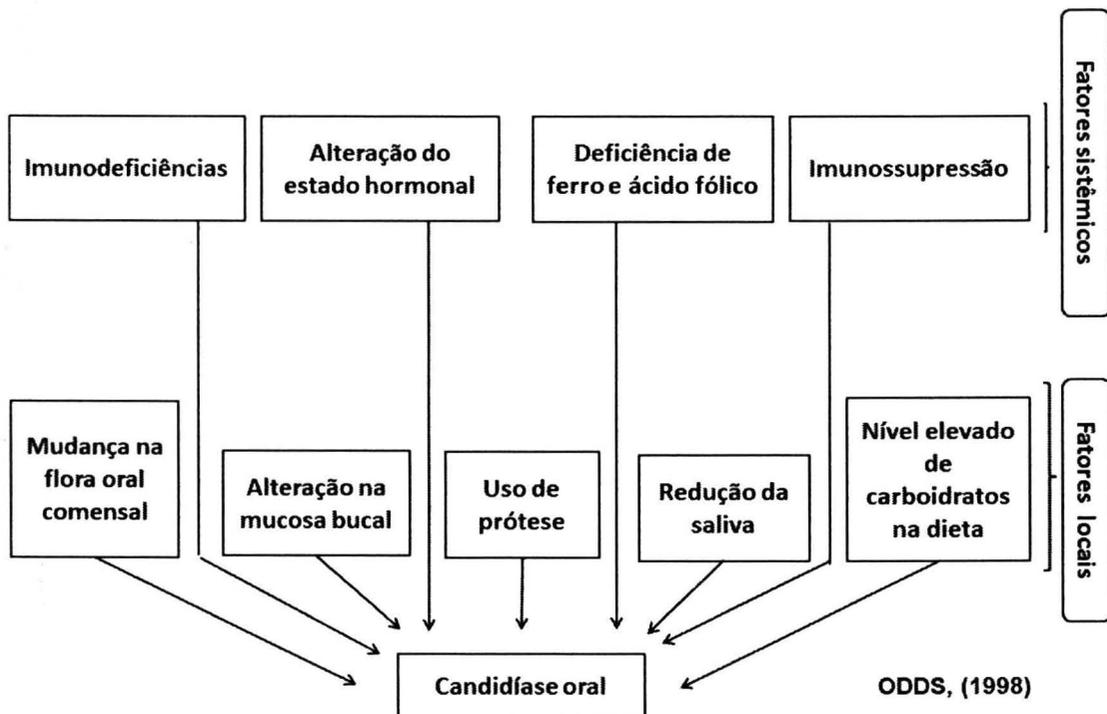
Esta infecção é causada por fungos do gênero *Candida* e a espécie *C. albicans* é a mais comumente isolada (COSTA et al., 2003). Habitualmente, este fungo comporta-se como um comensal da flora oral e não acarreta problemas em pessoas saudáveis. Entretanto, em pacientes com imunossupressão, pode haver proliferação exagerada que leva a desconforto local, disfagia, diminuição do paladar e perda de peso. Mesmo que de uma maneira menos frequente, este fungo pode atingir a corrente

sanguínea, resultando em infecções graves, como sepse, meningite, pneumonia e endocardite (ODDS, 1988), que contribuem para o aumento da mortalidade de crianças infectadas pelo HIV.

A candidíase oral é classificada clinicamente em: (i) pseudomembranosa, (ii) eritematosa e (iii) quelite angular, sendo que as duas primeiras são as mais comuns (EC-CLEARINGHOUSE e WHO, 1993).

Embora o surgimento da doença esteja associado à capacidade invasiva da *Candida*, fatores intrínsecos à criança têm papel fundamental no desenvolvimento da infecção. ODDS (1988) classifica os principais fatores determinantes do aparecimento da candidíase em pessoas saudáveis em: (i) fatores locais ou (ii) fatores sistêmicos (Figura 1).

Figura 1 - Fatores determinantes da candidíase oral.



Desta forma, crianças infectadas pelo HIV tornam-se mais propensas ao desenvolvimento da candidíase oral. Sistemicamente, essa população

está sujeita à imunodeficiência, causada pela ação deletéria do HIV aos linfócitos T CD4+. Em nível local, um possível aumento na permeabilidade do epitélio e a alteração no funcionamento da imunidade humoral (IgA) da mucosa oral, conseqüente a ação viral, facilitariam a infecção por *Candida* (CHALLACOMBE e NAGLIK, 2006).

Além disso, outros fatores presentes em crianças infectadas pelo HIV, como anemia e condição nutricional, além de internações frequentes decorrentes da progressão da aids e o uso de antirretrovirais e/ou antibióticos de largo espectro, também são importantes no mecanismo patológico da candidíase oral (NAIDOO e CHIKTE, 2004; CANDIANI et al., 2007).

No contexto da aids, a candidíase oral persistente, devido à resistência aos tratamentos habituais, é considerada uma doença relevante por diversos autores, pois, além de afetar a qualidade de vida dos pacientes, esse evento é visto como indicador da progressão da infecção pelo HIV, refletindo a situação imunológica e a efetividade da terapia antirretroviral (GREENSPAN, 1997; MARGIOTTA et al., 1999; PATTON et al., 1999; AMADOR et al., 2001; CEPEDA et al., 2010). Por conseguinte, muito se tem publicado sobre a incidência e os fatores associados à ocorrência da candidíase oral nas eras pré e pós-HAART, tendo como unidade de análise um único episódio da doença por indivíduo (POWDERLY et al., 1995; NITTAYANANTA et al., 2001; AMADOR et al., 2001; POMARICO et al. 2009).

Entretanto, a recorrência da candidíase oral na prática clínica é um acontecimento muito comum, uma vez que crianças vivendo com HIV/aids podem apresentar inúmeros episódios desta doença ao longo da vida. Ao estudar os fatores associados a sua ocorrência, a pergunta de análise que poderia ser feita é: deve-se considerar apenas o primeiro episódio ou os

múltiplos episódios de candidíase oral que a criança apresentou ao longo do acompanhamento? Como analisar esta questão?

Poucos são os relatos na literatura que utilizam técnicas de sobrevida bem desenvolvidas e aceitas para a análise de eventos recorrentes (FINKELSTEIN, SCHOENFELD e STAMENOVIC, 1997; DONALDSON et al., 2009). Exemplos destes métodos são os modelos marginais (PRENTICE, WILLIAMS e PETERSON, 1981; ANDERSEN e GILL, 1982; WEI, LIN e WEISSELD, 1989) e os modelos de fragilidade (OAKES, 1992).

Embora alguns autores concordem que, na dependência da característica da doença e das informações disponíveis para a análise, aplicar um método estatístico que não considera a recorrência dos episódios poderia levar a erros na estimativa dos riscos (LI e LAGAKOS, 1997; MAHE e CHEVRET, 1999; CASTRO, CARVALHO e TRAVASSOS, 2005; DONALDSON et al., 2009), discute-se se a análise de apenas um único episódio da doença responderia igualmente à análise conjunta de múltiplos episódios em algumas situações (TAI et al., 2008).

1.3 O tratamento antirretroviral para crianças no Brasil

O tratamento de crianças infectadas pelo HIV sempre foi precedido pelas recomendações feitas para os adultos, uma vez que os ensaios clínicos na população infantil requerem a observância de questões clínicas, como o comportamento da metabolização da droga nas diferentes faixas etárias, o que dificulta a investigação em diversos níveis (WELCH et al., 2009).

A zidovudina, um antirretroviral inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeos (ITRN), foi a primeira droga a ser aprovada para o

tratamento da aids em crianças (BOUCHER et al., 1993). Outros ITRN foram introduzidos progressivamente no esquema terapêutico com o objetivo de melhorar a resposta clínica, a partir do início da década de 90 (ENGLUND et al., 1997; PENTA, 1998).

Naquela época, o tratamento era fornecido aos pacientes pelo Ministério da Saúde de maneira não sistemática (PASSARELLI, 2001; NUNN et al., 2009). Foi somente em 1996, por meio da Lei nº 9313/1996, que o Brasil passou a garantir acesso universal e gratuito aos antirretrovirais, não apenas para as crianças, mas para todo indivíduo com aids (BRASIL, 1996^a).

Naquele mesmo ano, foi criada uma comissão vinculada ao Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids com objetivo de estudar e propor soluções técnico-científicas para o cumprimento das exigências dispostas na Lei nº 9313 (BRASIL, 1996^a). Como resultado da iniciativa, foi publicado o primeiro manual sobre o uso clínico da terapia antirretroviral em crianças no país (BRASIL, 1996^b).

A partir de 1997 (BRASIL, 1997), os inibidores de protease (IP) passaram a integrar as recomendações de tratamento no consenso brasileiro, pois a terapia combinada mostrou-se capaz de aumentar ainda mais o número de linfócitos T CD4+ e reduzir a replicação viral (LUZURIAGA et al., 1997; GIBB, 2000; GORTMAKER et al., 2001).

Posteriormente, os benefícios do uso de inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos (ITRNN) em crianças também foi comprovado (ESSAJEE et al., 1999; GIBB et al., 2000) e esses medicamentos foram acrescentados como alternativas de esquema terapêutico no Brasil (BRASIL, 1998; BRASIL 1999). Desta forma, surgiu a terapia antirretroviral de alta potência, mundialmente conhecida pela sigla HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), na pediatria brasileira.

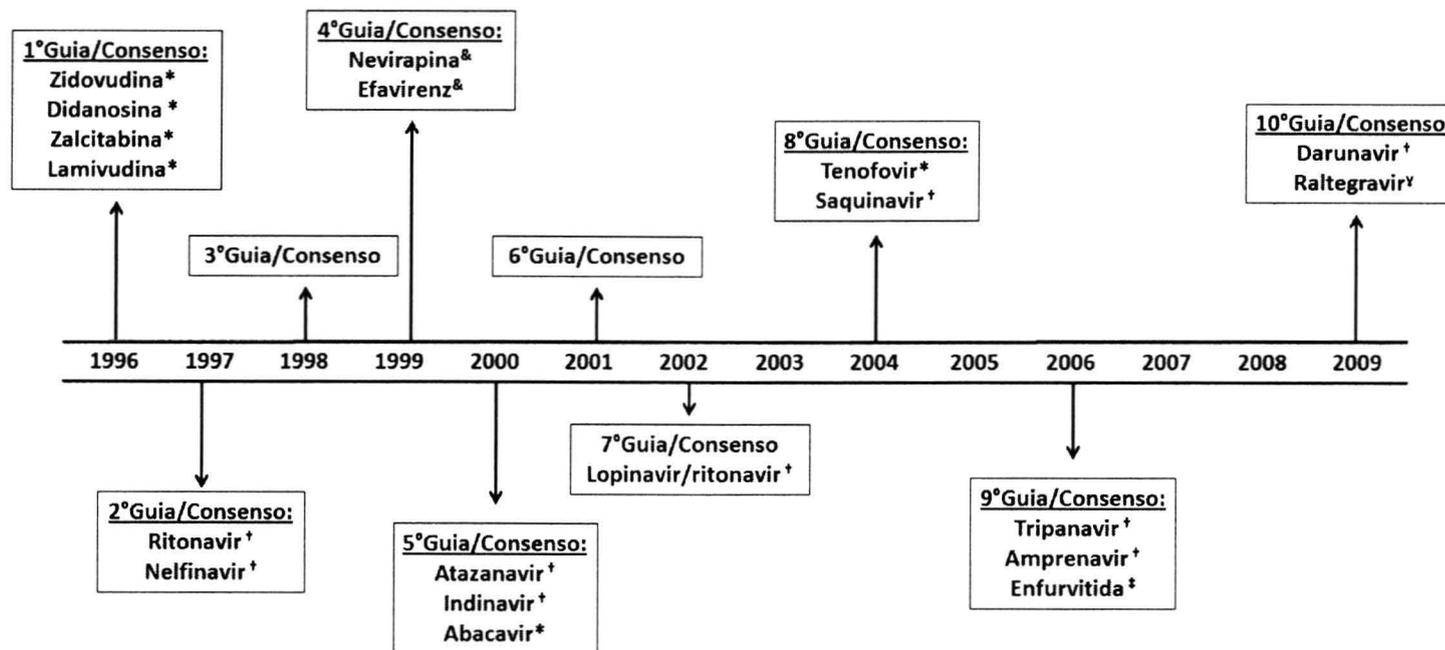
Finalmente, em 2006, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids passou a recomendar definitivamente o início do tratamento com três drogas. Concomitantemente, os inibidores de fusão, que agem impedindo a entrada do vírus na célula hospedeira (SOUZA, 2005), passaram a integrar a lista de antirretrovirais liberados para o uso em pediatria (BRASIL, 2006)

A mais recente publicação sobre tratamento antirretroviral em crianças (BRASIL, 2009^b) acrescentou o uso de um inibidor de integrase que, como os ITRN, ITRNN e IP, impede a replicação intracelular através da inibição de uma das enzimas do HIV (MELO, BRUNI e FERREIRA, 2006). Entretanto, até o momento, essa recomendação está restrita à pacientes com 16 anos ou mais.

Assim, os manuais que guiam o manejo clínico das crianças vivendo com HIV/aids têm sido atualizados periodicamente, à medida que o conhecimento científico da dinâmica da infecção se amplia e novas drogas são disponibilizadas para o uso nesse grupo, sempre com o objetivo de: (i) reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dessa população; (ii) assegurar seus crescimento e desenvolvimento adequados; (iii) preservar e/ou melhorar e/ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas; (iv) proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do vírus; e (v) reduzir o risco de resistência aos antirretrovirais (BRASIL, 2009^b).

Um resumo cronológico dos avanços no consenso sobre a terapia antirretroviral para crianças no Brasil está apresentado na Figura 2.

Figura 2 - Cronologia da introdução dos medicamentos para a terapia antirretroviral em crianças no Brasil, 1996 a 2009.



*Antirretrovirais inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRN)

&Antirretrovirais inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos (ITRNN)

†Antirretrovirais inibidores de protease (IP)

*Antirretrovirais inibidores de fusão

‡Antirretrovirais inibidores de integrase

Fonte: Brasil, 1996^b; Brasil, 1997; Brasil, 1998; Brasil, 1999; Brasil, 2000^a; Brasil, 2001; Brasil, 2002^a; Brasil, 2004^a; Brasil, 2006; Brasil, 2009^b.

1.4 A vigilância epidemiológica da aids em crianças no Brasil

No Brasil, a vigilância epidemiológica da aids tem base na notificação universal dos casos desde 1986 (BRASIL, 1986).

De uma maneira geral, a definição de um caso de aids, para fins epidemiológicos, se dá através do diagnóstico de um conjunto de sinais, sintomas e doenças acrescido de evidência laboratorial da infecção pelo HIV.

No Brasil, vários critérios de definição foram propostos, implantados, redefinidos e adequados à realidade clínico-epidemiológica do país, com o objetivo de garantir uma notificação precoce dos casos e de reduzir o sub-registro.

A primeira definição de caso de aids em criança, no mundo, é a americana de 1987 (CDC, 1987). Esta definição tinha como referência indivíduos com idade inferior à 15 anos e baseava-se, quase que exclusivamente, em um conjunto de critérios clínicos. A presença de algumas doenças específicas já definiam a criança como sendo um caso de aids, conforme mostra o Quadro 3.

No Brasil, a revisão desta primeira definição foi publicada em 1994 e ficou restrita às crianças menores de 13 anos de idade (BRASIL, 1994). Novos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids foram acrescidos à lista (Quadro 3) e a presença de evidência laboratorial da infecção pelo HIV para confirmação de um caso de aids passou a ser compulsória, nos dois critérios de confirmação estabelecidos: (i) Critério CDC modificado; e (ii) Critério de Confirmação por Sinais.

A segunda revisão brasileira (BRASIL, 2000^b), praticamente, manteve os mesmos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids das versões

Quadro 3 – Sinais, sintomas e doenças associados à aids, segundo critério de definição de caso vigente no Brasil.

Sinal, sintoma ou doença	Classificação em relação à aids			
	CDC, 1987	BRASIL, 1994	BRASIL, 2000 ^b	BRASIL, 2004 ^b
Anemia	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo moderado
Candidíase grave	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Candidíase oral	-	Sinal maior	Sinal maior	Indicativo moderado
Cardiopatía	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo moderado
Criptococose extrapulmonar	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Criptosporidíase	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Citomegalovirose	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo mod/grave
Cocociodimicose	Indicativo	Indicativo	-	-
Dermatite crônica	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo leve
Doença diarreica crônica	-	Sinal maior	Sinal maior	Indicativo moderado
Encefalopatia pelo HIV	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Esplenomegalia	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo leve
Estomatite herpética recorrente	-	-	Indicativo	Indicativo moderado
Febre crônica ou recorrente	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo moderado
Hepatite	-	-	-	Indicativo moderado
Hepatomegalia	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo leve
Herpes simples grave	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo mod/grave
Herpes mucocutâneo recorrente	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Herpes zoster	-	Sinal maior	Sinal maior	Indicativo moderado
Histoplasmose	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Infec. bacteriana grave múltipla	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Isosporíase	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
IVAS crônica ou de repetição	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo leve
Leiomiomasarcoma	-	-	-	Indicativo moderado
LEMP	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Linfadenopatia	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo leve
Linfoma do cérebro	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Linfoma não-Hodgkin	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Linfopenia	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo moderado
LIP	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo moderado
Micobacteriose disseminada	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Meningite/pneumonial/ sepsé	-	-	-	Indicativo moderado
Molusco contagioso	-	-	-	Indicativo leve
Nefropatia	-	-	-	Indicativo moderado
Nocardiose	-	-	-	Indicativo moderado
Parotidite	-	Sinal maior	Sinal maior	Indicativo leve
Perda de peso	-	Sinal menor	Sinal menor	-
Pneumonia por P. jiroveci (carini)	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Salmonelose	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Sarcoma de Kaposi	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave
Toxoplasmose grave	Indicativo*	Indicativo	Indicativo	Indicativo mod/grave
Trombocitopenia	-	Sinal menor	Sinal menor	Indicativo moderado
Tuberculose extrapulmonar	Indicativo	Sinal maior	Sinal maior	Indicativo grave
Tuberculose pulmonar	-	Sinal maior	Sinal maior	Indicativo moderado
Varicela disseminada	-	-	-	Indicativo moderado
Síndrome da emaciação	Indicativo	Indicativo	Indicativo	Indicativo grave

*mesmo na ausência de evidência laboratorial de infecção pelo HIV

anteriores (Quadro 3). Entretanto, houve uma ampliação dos critérios de diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV. Também nesta revisão, foram incorporados os seguintes critérios de confirmação de caso de aids: (i) Critério CD4, avaliada de forma absoluta e proporcional, segundo a faixa etária; (ii) Critério Excepcional HIV + Óbito; e (iii) Critério Excepcional Óbito.

A atual revisão (BRASIL, 2004^b) teve como propósito simplificar os critérios de definição de caso vigentes, sem prejuízo à sua sensibilidade. O “Critério de Confirmação por Sinais” foi excluído, enquanto que o “Critério CDC modificado” e o “Critério CD4” foram unificados, formando o “Critério CDC Adaptado”. Os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids passaram a ser classificados em leve, moderado e grave (Quadro 3), uma adaptação às três categorias clínicas indicativas de imunodeficiência definidas pelo CDC: A, B e C, respectivamente (CDC, 1994).

O “Critério Excepcional óbito” foi revisado e permaneceu como único critério excepcional. Além disso, a idade de referência para a realização de testes para detecção de anticorpos anti-HIV foi reduzida de 24 para 18 meses e, para crianças com menos de 18 meses, a carga viral plasmática passou a ser aceita como evidência laboratorial de infecção pelo HIV.

1.5 Justificativa do estudo

A epidemia de HIV/aids em crianças está entrando na sua terceira década e é grande desafio em saúde pública, especialmente em um país com a dimensão e as diversidades do Brasil.

A incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids vem mudando conforme novos medicamentos são disponibilizados para o tratamento. Neste sentido, são poucos os estudos que têm mostrado o

impacto da HAART na incidência destes agravos em crianças brasileiras vivendo com HIV/aids, de uma maneira ampla e por um período prolongado.

Paralelamente, a literatura nacional carece de estudos que abordem os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, sob o ponto de vista da porcentagem de pacientes com recorrência, tema frequente no contexto da vida de crianças vivendo com HIV/aids.

Ainda, os trabalhos publicados que analisaram fatores associados à agravos com caráter de repetição, como a candidíase oral, raramente empregaram métodos estatísticos que consideram os diversos eventos que a criança possa manifestar durante a vida, apesar da existência de técnica de sobrevivência para tal, como os modelos marginais.

Neste contexto, nasceu a curiosidade de estudar estas questões, clínicas e metodológicas, em uma coorte de crianças vivendo com HIV/aids, ao longo das eras pré e pós-HAART.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Estudar os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças vivendo com HIV/aids, acompanhadas pelo Instituto da Criança (ICr), no período de 1985 a 2009.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Estimar a incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças vivendo com HIV/aids, nas eras pré e pós-HAART, verificando se houve redução nas mesmas.

2.2.2 Estimar a incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado em crianças vivendo com HIV/aids, nas eras pré e pós-HAART, verificando se houve redução nas mesmas.

2.2.3 Estimar a incidência das doenças indicativas de aids de caráter grave em crianças vivendo com HIV/aids, nas eras pré e pós-HAART, verificando se houve redução nas mesmas.

2.2.4 Estimar a porcentagem de pacientes com recorrência específica, segundo os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve, moderado e grave, em crianças vivendo com HIV/aids, nas eras pré e pós-HAART, verificando se houve redução nas mesmas.

2.2.5 Verificar os fatores associados ao tempo livre de candidíase oral, utilizando técnica de análise de sobrevivência para medidas repetidas.

3. MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Estudo de coorte retrospectivo.

Este estudo é parte integrante de um conjunto de pesquisas sobre a qualidade de vida de crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids acompanhados pelo ICr. Este trabalho vem sendo desenvolvido sob a coordenação das pesquisadoras Dr.^a Heloísa Helena de Sousa Marques e Prof.^a Dr.^a Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre.

3.2 Local de estudo

O local de estudo foi o Instituto da Criança “Prof. Pedro de Alcântara” (ICr), situado no município de São Paulo. O serviço foi inaugurado em 1976 e está vinculado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Reconhecido pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência Nacional de Saúde da Criança, o ICr recebe pacientes de zero a 19 anos de idade, provindos do Sistema Único de Saúde (SUS) e da assistência médica suplementar. Oferece assistência ambulatorial, internação clínica e assistência cirúrgica e está preparado para atender doenças de alta complexidade, como a aids.

O primeiro atendimento de um de caso aids pelo ICr aconteceu em 1985 (MARQUES e YAMAMOTO, 1987) e até dezembro de 2009, mais de 450 crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids haviam sido assistidos pelo serviço, sendo que 150 ainda seguiam em acompanhamento ambulatorial nesta data.

3.3 População de estudo

Durante o período 1985 a 2009, foram atendidos 452 pacientes identificados como portadores do HIV.

3.3.1 Critérios de inclusão

A população do estudo foi composta pelos pacientes com exames laboratoriais confirmatórios da infecção pelo HIV, realizados entre 01/01/1985 e 31/12/2009, que adquiriram a infecção por transmissão vertical e com idade inferior a 13 anos no momento da admissão no ICr.

3.3.2 Critério de exclusão

Os pacientes com tempo de seguimento no ICr inferior a 90 dias foram excluídos da população do estudo.

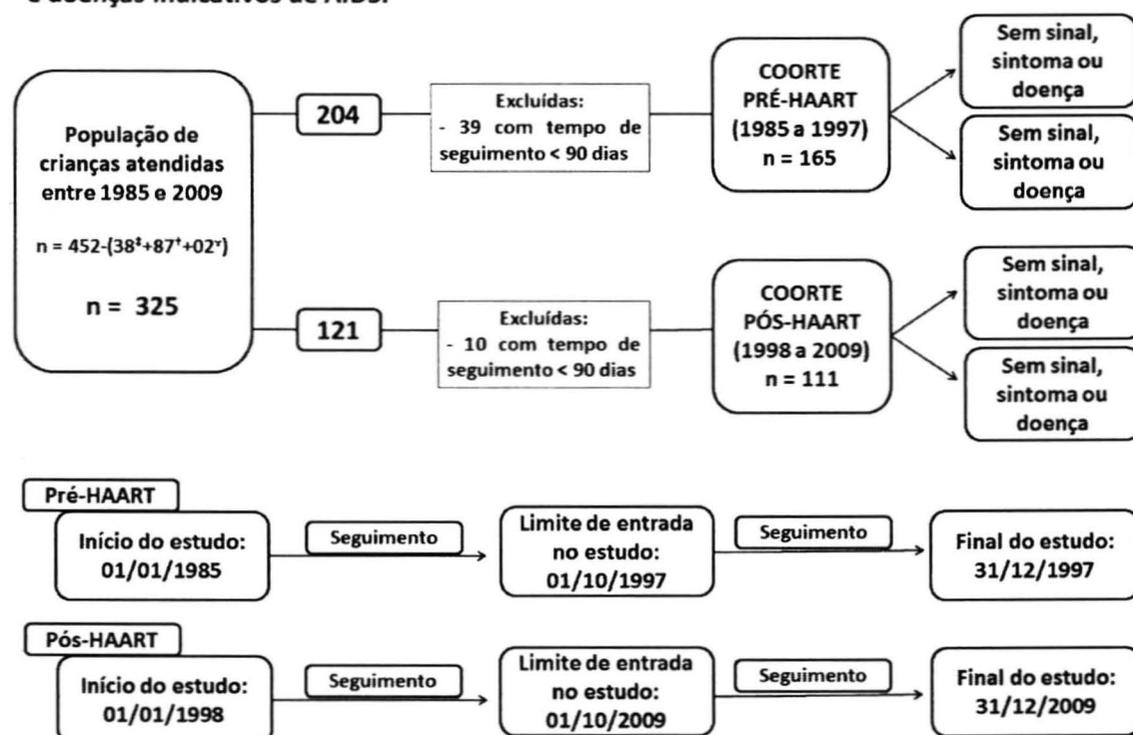
3.4 As coortes

As crianças foram divididas em duas coortes, uma para a análise da incidência e recorrência de sinais, sintomas e doenças indicativos de aids (objetivo 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 e 2.2.4) e outra para a análise dos fatores associados ao tempo de ocorrência da candidíase oral (objetivo 2.2.5).

3.4.1 Coortes para a análise da incidência e recorrência de sinais, sintomas e doenças indicativos de aids (objetivos 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 e 2.2.4)

Para a análise da incidência e recorrência de sinais, sintomas e doenças indicativos de aids foram formadas duas coortes: pré-HAART e pós-HAART. A Figura 3 ilustra a formação e o seguimento destas duas coortes.

Figura 3 - Formação das coortes para a análise da incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de AIDS.



[‡] Crianças sem exames laboratoriais comprobatórios da infecção pelo HIV.

[†] Crianças que não adquiriram a infecção pelo HIV por transmissão vertical.

[‡] Crianças com idade ≥ 13 anos no momento de admissão no ICr.

Cumpriram os critérios de inclusão no estudo, 325 crianças. Destas, 204 receberam o diagnóstico laboratorial na era pré-HAART e 121 na era pós-HAART.

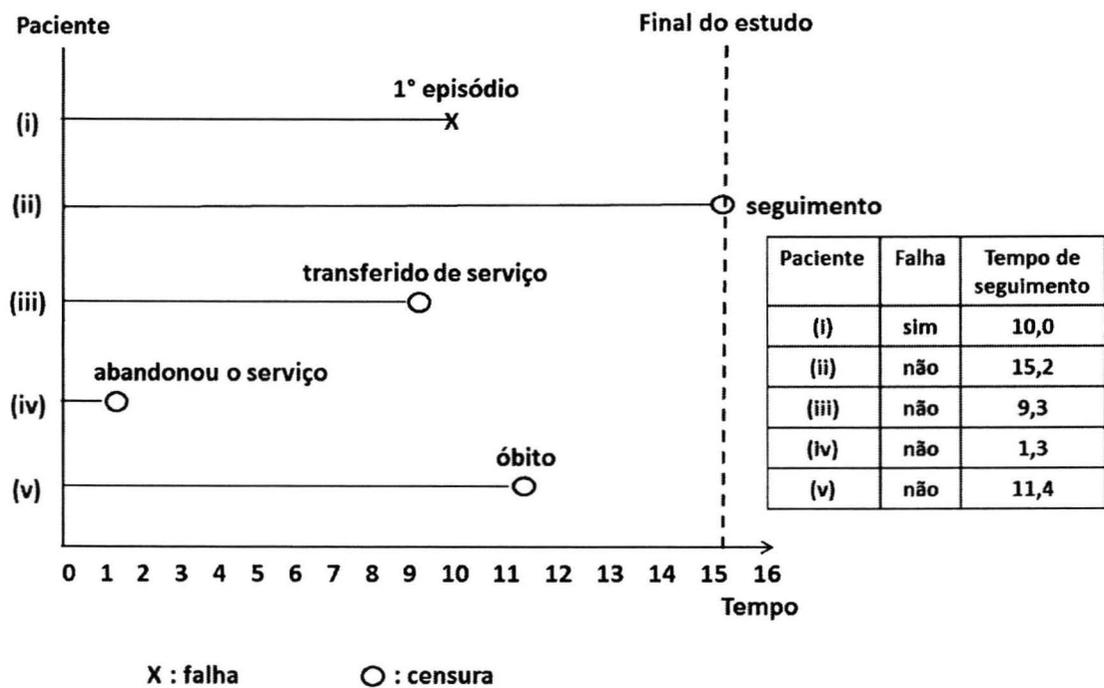
Das 204 crianças da coorte pré-HAART, 39 foram excluídas, pois apresentaram um tempo de seguimento no ICr inferior a 90 dias. Assim, 165 crianças compuseram a coorte pré-HAART. A entrada destas crianças no estudo aconteceu de 01/01/1985 a 01/10/1997 e elas foram seguidas até 31/12/1997.

Das 121 crianças da coorte pós-HAART, 10 foram excluídas, uma vez que o tempo de seguimento no ICr foi inferior a 90 dias. Desta forma, 111 crianças compuseram a coorte pós-HAART. A entrada das crianças no estudo aconteceu de 01/01/1998 a 01/10/2009 e elas foram seguidas até 31/12/2009.

Para ambas as coortes, a data de entrada no estudo correspondeu a data de matrícula no ICr e a data do encerramento do estudo foi considerada a data da última consulta ou do óbito.

A Figura 4, meramente ilustrativa, mostra exemplos dos critérios utilizados para definir falha e censura, para ambas as coortes, para análise de incidência. Considerou-se como falha o primeiro episódio do sinal, sintoma ou doença indicativo de aids em estudo. A censura ocorreu em quatro situações: (ii) pacientes que, na data do encerramento do estudo, não haviam apresentado o agravo de interesse e estavam em seguimento; (iii) pacientes que foram transferidos para outro serviço; (iv) pacientes que abandonaram o seguimento; e (v) pacientes que morreram. A falha (i) foi registrada na data do diagnóstico do primeiro episódio do sinal, sintoma ou doença em estudo. Nas situações (ii), (iii) e (iv) censura foi registrada na data do último atendimento e na situação (v) a censura foi registrada na data do óbito.

Figura 4 – Falha e censura para a análise da incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids.



Para a análise da porcentagem de pacientes com recorrência, foram considerados todos os episódios específicos de cada um dos agravos por paciente.

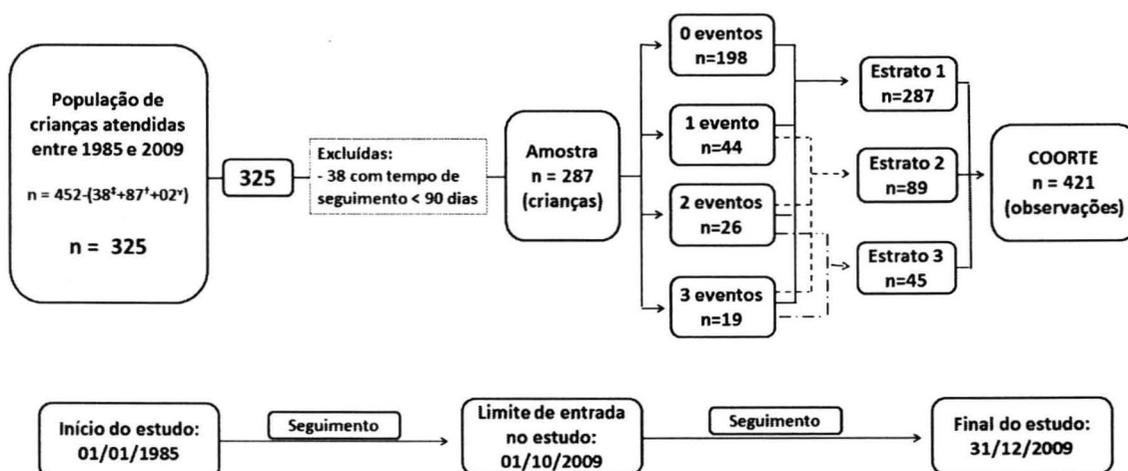
3.4.2 Coorte para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral foi (objetivo 2.2.5)

Para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral foi formada uma única coorte.

A Figura 5 ilustra a formação e o seguimento desta coorte. Das 325 crianças que cumpriram os critérios de inclusão, 38 foram excluídas, pois

apresentaram um tempo de seguimento no ICr inferior a 90 dias, perfazendo 287 crianças.

Figura 5 - Formação da coorte para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral.



* Crianças sem exames laboratoriais comprobatórios da infecção pelo HIV.

* Crianças que não adquiriram a infecção pelo HIV por transmissão vertical.

* Crianças com idade ≥ 13 anos no momento de admissão no ICr.

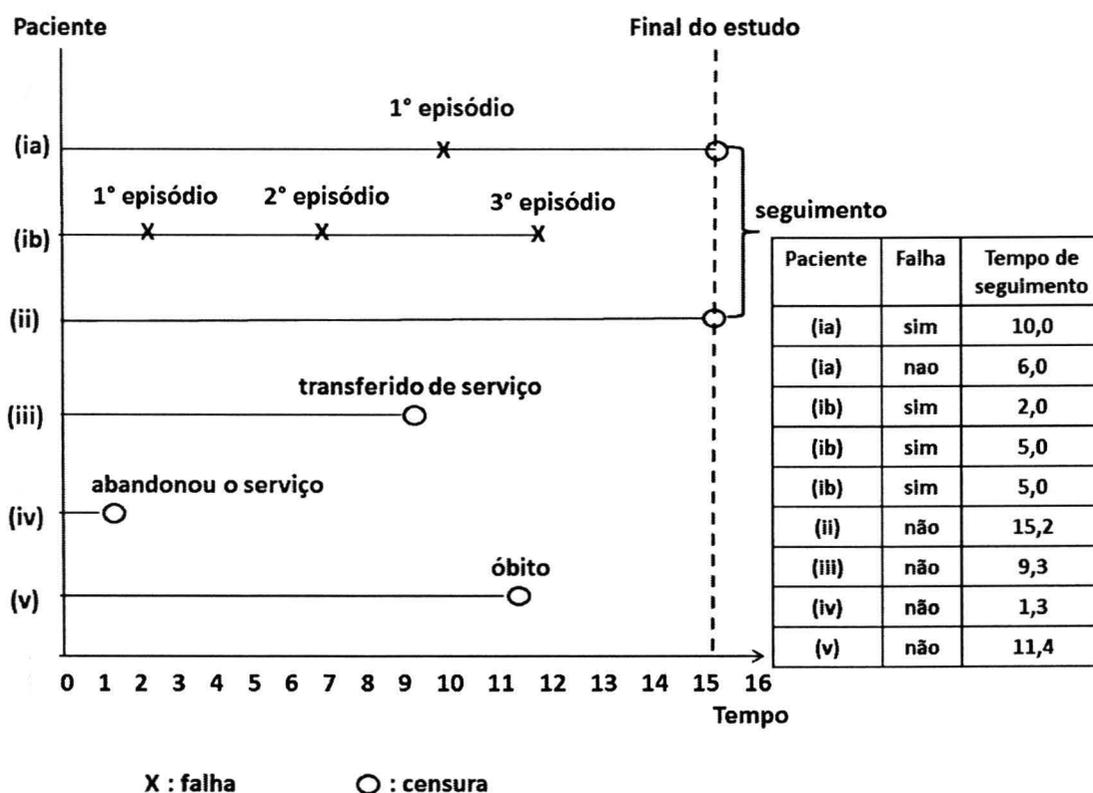
Para o emprego do modelo marginal de sobrevida para medida repetida de Prentice, Williams e Peterson (PWP), estas crianças formaram três estratos de risco e contribuíram com um determinado número de observações no banco de dados, conforme o número de episódios de candidíase oral: 198 crianças não tiveram candidíase oral, compuseram o estrato 1 e cada uma delas contribuiu com uma observação no banco de dados; 44 apresentaram um episódio de candidíase oral, compuseram dois estratos (estratos 1 e 2) e cada uma delas contribuiu com duas observações no banco de dados; 26 apresentaram dois episódios de candidíase oral, compuseram três estratos (estratos 1, 2 e 3) e cada uma delas contribuiu com três observações no banco de dados; e 19 apresentaram três episódios de candidíase oral, compuseram três estratos (estratos 1, 2 e 3) e cada uma

delas contribuiu com três observações no banco de dados. Desta forma, a coorte foi formada por 421 observações, referentes a 287 crianças.

A entrada das crianças no estudo aconteceu de 01/01/1985 a 01/10/2009 e elas foram seguidas até 31/12/2009. Foram consideradas a data de matrícula no ICr como a data de entrada no estudo e a data da última consulta ou do óbito como a data do encerramento do estudo.

A Figura 6, meramente ilustrativa, mostra exemplos dos critérios utilizados para definir falha e censura.

Figura 6 – Falha e censura para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral.



Considerou-se como falha - (ia) e (ib) - o aparecimento de um episódio de candidíase oral, e definiu-se que poderiam ser contados até três episódios por indivíduo. A censura ocorreu em quatro situações: (ii)

pacientes que, na data do encerramento do estudo estavam em seguimento; (iii) pacientes que foram transferidos para outro serviço; (iv) pacientes que abandonaram o seguimento; e (v) pacientes que morreram. Na situação (ia), a falha foi registrada na data do diagnóstico do episódio de candidíase oral e o paciente continuou a ser acompanhado até o final do estudo, quando foi registrada a data da censura; o tempo de seguimento foi calculado para ambos os casos separadamente. Na situação (ib), as falhas foram registradas nas datas dos diagnósticos de cada episódio de candidíase oral e o tempo de seguimento foi calculado para as três ocorrências separadamente. Nas situações (ii), (iii) e (iv) censura foi registrada na data do último atendimento e na situação (v) a censura foi registrada na data do óbito.

3.5 Métodos

O presente estudo utilizou dados secundários, oriundos da pesquisa intitulada “Avaliação das perdas auditivas em crianças e adolescentes com HIV/aids” (SILVA, 2011), aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sob o Protocolo nº 1677 (Anexo 1) e pela Comissão de ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas nº 0144/10 (Anexo 2). Esta pesquisa contou com uma equipe treinada, composta por bolsistas de treinamento técnico da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), alunos de iniciação científica e de pós-graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Além disso, a equipe da Infectologia e o Serviço de Arquivo Médico do ICr colaboraram para a realização do estudo.

A primeira etapa do desenvolvimento da pesquisa foi realizada no segundo semestre de 2009. A equipe fez o levantamento dos prontuários

médicos de todos os pacientes identificados como portadores do HIV. As informações referentes às características demográficas, clínicas, laboratoriais e de tratamento foram coletadas por meio de um instrumento padronizado, elaborado pela equipe de pesquisadores e previamente testado (Anexo 3).

Finalmente, as informações obtidas foram inseridas em uma base de dados em Epi Info, por meio de dupla-digitação, e verificadas quanto à sua consistência.

3.6 Conceitos e definições

3.6.1 Definição de evidência laboratorial de infecção pelo HIV por transmissão vertical

A definição da infecção pelo HIV seguiu os manuais do Ministério da Saúde vigentes na época do diagnóstico laboratorial.

Para pacientes com data do diagnóstico laboratorial do HIV anterior a 2000 (BRASIL, 1994):

- Com condições clínicas indicativas de imunodeficiência: amostra de soro repetidamente positiva para anticorpos contra o HIV (p.ex., ELISA, *Western Blot*, antígeno p24).
- Sem condições clínicas indicativas de imunodeficiência: pelo menos duas amostras de soro positivas para anticorpos contra o HIV (p.ex., ELISA, *Western Blot*, antigenemia p24) em crianças maiores de 18 meses e seguimento clínico nas menores de 18 meses, até confirmação diagnóstica.

Para pacientes com data do diagnóstico laboratorial do HIV entre 2000 e 2004 (BRASIL, 2000^b):

- Crianças menores de 24 meses de idade: duas amostras positivas para detecção de RNA ou DNA viral (acima de 10.000 cópias/ml) ou cultura de vírus positiva. A antigenemia p24 foi utilizada somente como critério de diagnóstico, quando associada a um dos demais métodos citados.
- Crianças com 24 meses de idade ou mais: amostra de soro repetidamente positiva em um teste para pesquisa de anticorpos anti-HIV (p. ex., ELISA) e/ou presença de um teste repetidamente positivo para antígeno e/ou cultura positiva e/ou PCR positivo.

Para pacientes com data do diagnóstico laboratorial do HIV posterior a 2004 (BRASIL, 2004^b):

- Crianças menores de 18 meses idade: duas amostras positivas para detecção de RNA ou DNA viral (acima de 1.000 cópias/ml) obtidas em momentos diferentes.
- Crianças com 18 meses de idade ou mais: amostra de soro positiva para pesquisa de anticorpos anti-HIV em dois testes de triagem (p.ex., ELISA) ou em um teste confirmatório (p.ex., *Western Blot*).

3.6.2 Definição dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids

Os Quadros 4 e 5 mostram os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve, moderado e grave selecionados para o estudo, assim como suas definições, embasadas nos manuais vigentes

recomendados pelo Ministério da Saúde (CDC, 1987; BRASIL, 1994; BRASIL 2000^b; BRASIL, 2004^b).

Quadro 4 – Definições diagnósticas dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado.

Sinal, sintoma ou doença indicativo de aids de caráter leve ou moderado	Definição diagnóstica
Anemia	Hemoglobina menor do que 8,0 g/dl. Para diagnósticos a partir de 2004, considerar período mínimo de 30 dias.
Candidíase oral	Inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos; ou inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa. Nota: resistente ao tratamento habitual. Para diagnósticos a partir de 2004, considerar período de resistência maior que dois meses em crianças maiores de seis meses de idade.
Cardiopatía	Alterações no ecocardiograma associadas ou não a sinais de insuficiência cardíaca congestiva (afastadas outras etiologias).
Hepatoesplenomegalia	Fígado e baço com tamanhos superiores ao esperado para a idade.
Herpes zoster	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor (em um ou mais dermatômos).
Pneumonia linfóide intersticial (LIP)	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos; e/ou radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial reticulonodular bilateral, com ou sem adenomegalia hilar, de duração de pelo menos dois meses, sem agente etiológico definido e ausência de resposta a tratamento antimicrobiano.
Molusco contagioso	Presença de dermatite, caracterizada por lesão nodular exófitica de centro umbelicado e de coloração semelhante a da pele normal.
Parotidite	Aumento unilateral ou bilateral de parótida(s) por tempo superior a duas semanas, afastadas causas comuns dessa condição, como cálculo ou estenose de ducto e parotidite epidêmica (caxumba).
Trombocitopenia	Contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm ³ . Para diagnósticos a partir de 2004, considerar período mínimo de 30 dias.
Tuberculose pulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material diretamente obtido do tecido afetado ou de fluidos desse tecido; e/ou diagnóstico por padrão clínico e radiológico sugestivos e/ou inspeção microscópica por pesquisa direta de BAAR em material obtido do trato respiratório.

(CDC, 1987; BRASIL, 1994; BRASIL 2000^b; BRASIL, 2004^b)

Quadro 5 – Definições diagnósticas das doenças indicativas de aids de caráter grave.

Sinal, sintoma ou doença indicativo de aids de caráter grave	Definição diagnóstica
Candidíase grave	Inspeção macroscópica (endoscopia ou necropsia) ou inspeção microscópica (histologia ou citologia) de material diretamente obtido do tecido afetado (esôfago, traqueia, brônquios ou pulmões). Para esôfago, considerar a opção: histórico de dor retroesternal à deglutição e candidíase oral de início recente diagnosticada pela inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica direta de material obtido da mucosa oral com achados característicos.
Citomegalovirose	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido, em qualquer outro local que não seja fígado, baço ou linfonodos, em crianças maiores de um mês de idade; e/ou aparência característica em exames oftalmológicos em crianças maiores de um mês de idade.
Criptococose extrapulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta e/ou cultura em material obtido diretamente do tecido afetado e/ou de fluidos desse tecido e/ou detecção de antígeno específico (sangue ou urina).
Criptosporídiase	Inspeção microscópica direta em fezes.
Encefalopatia pelo HIV	Pelo menos um dos seguintes achados com evolução progressiva, presentes por pelo menos dois meses, na ausência de outras causas que não a infecção pelo HIV: perda de marcos (estágios) de desenvolvimento ou habilidade intelectual; e/ou crescimento cerebral retardado (microcefalia adquirida e/ou atrofia cerebral demonstrada por medidas da circunferência da cabeça e/ou tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética; e/ou déficits motores adquiridos simétricos manifestos por pelo menos dois dos seguintes sinais: paresia, tônus anormal, reflexos patológicos, ataxia ou distúrbio da marcha.
Herpes simples grave	Inspeção microscópica (por histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos dos seguintes tecidos: brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal.
Infecções bacterianas graves	Qualquer combinação de pelo menos duas infecções confirmadas por cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido: sepse, pneumonia, meningite, osteoartrites e abscessos de órgãos internos.
Linfoma	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido. Nota: considerar linfoma não-Hodgkin de células do tipo B e linfoma cerebral.
Micobacteriose disseminada	Cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de seus fluidos; e/ou inspeção microscópica direta (pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente – BAAR não tuberculoso) de fezes, de material obtido diretamente do tecido afetado ou de seus fluidos.
Pneumocistose por <i>P. jiroveci</i> (anteriormente denominado <i>P. carinii</i>)	Inspeção microscópica direta em escarro, em lavado broncoalveolar ou em outros fluidos do trato respiratório; ou por histologia ou citologia em material obtido diretamente do pulmão; e/ou histórico de dispneia de esforço ou de tosse não produtiva com início nos últimos três meses associado à radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial difuso bilateral e de hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg), na ausência de evidência de pneumonia bacteriana (prova terapêutica é suficiente).
Salmonelose	Hemoculturas ou cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.

Sarcoma de Kaposi	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado; e/ou reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações ou placas eritematosas ou violáceas características na pele e/ou mucosas por profissional experiente.
Síndrome da emaciação	Perda involuntária e persistente de peso superior a 10% do peso habitual ou alteração na curva de crescimento de dois quartis acompanhada por diarreia crônica caracterizada por pelo menos duas evacuações diarreicas por dia por mais de 30 dias, associada à astenia crônica acompanhada por febre com duração superior a um mês (intermitente ou constante).
Toxoplasmose	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos do tecido cerebral; e/ou histórico de síndrome clínica neurológica focal de início recente compatível com lesão intracraniana ou redução do nível de consciência associada à imagem de lesão cerebral com efeito de massa (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada com ou sem injeção de meio de contraste – captação anelar) e/ou sorologia ou prova terapêutica positiva em crianças com mais de um mês de idade. Nota: diagnósticos a partir de 2004, restringir à crianças maiores de um mês de idade.
Tuberculose extrapulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material diretamente obtido do tecido afetado ou de fluidos desse tecido; e/ou tuberculose disseminada diagnosticada por padrão radiológico sugestivo (miliar, infiltrado intersticial não cavitário e/ou inspeção microscópica por pesquisa de BAAR em material obtido do trato respiratório, ou tuberculose extrapulmonar diagnosticada em material obtido de tecido afetado).

(CDC, 1987; BRASIL, 1994; BRASIL 2000^b; BRASIL, 2004^b)

3.6.3 Definição de caso de aids

A definição de caso de aids seguiu os manuais do Ministério da Saúde vigentes na época do diagnóstico da doença.

Para pacientes com data do diagnóstico de aids anterior a 2000 (BRASIL, 1994):

- Evidência laboratorial de infecção pelo HIV acrescida de: (i) pelo menos dois sinais maiores e/ou (ii) um sinal maior associado a dois sinais menores e/ou (iii) pelo menos uma doença indicativa de aids pelo critério CDC 1994 modificado (Anexos 4 e 5).

Para pacientes com data do diagnóstico de aids entre 2000 e 2004 (BRASIL, 2000^b):

- Evidência laboratorial de infecção pelo HIV acrescida de: (i) pelo menos dois sinais maiores e/ou (ii) um sinal maior associado a dois sinais menores e/ou (iii) pelo menos uma doença indicativa de aids pelo critério CDC 1994 modificado (Anexos 4 e 5).
- Evidência laboratorial de infecção pelo HIV acrescida de contagem de linfócito TCD4+ menor do que o esperado para a idade (Anexo 6).
- Evidência laboratorial de infecção pelo HIV e sinais e/ou sintomas relacionados à aids, que evolua para óbito, por causas não externas, que não possa ser enquadrada em nenhum dos demais critérios de definição de caso de aids vigentes.
- Menção à aids em algum campo da declaração de óbito e que, após investigação epidemiológica, não possa ser enquadrada em nenhum dos demais critérios de definição de caso de aids vigentes.

Para pacientes com data do diagnóstico de aids posterior a 2004 (BRASIL, 2004^b):

- Evidência laboratorial de infecção pelo HIV acrescida de: (i) pelo menos dois sinais, sintomas ou doenças indicativos de aids de caráter leve e/ou (ii) um sinal, sintoma ou doença indicativa de aids de caráter moderado ou grave (Anexo 7) e/ou (iii) contagem de linfócito TCD4+ menor do que o esperado para a idade atual (Anexo 6).
- Menção à aids em algum campo da declaração de óbito acrescida de investigação epidemiológica inconclusiva ou menção à infecção pelo HIV em algum campo da declaração de óbito, além de doenças associadas à infecção pelo HIV, acrescida de investigação epidemiológica inconclusiva.

3.6.4 Definição dos esquemas de terapia antirretroviral e do período calendário de tratamento

Os esquemas de terapia antirretroviral foram classificados em quatro categorias (BRASIL, 2009^b): (i) sem tratamento, (ii) monoterapia, (iii) terapia dupla, e (iv) HAART, constituída por, no mínimo, três antirretrovirais, sendo (a) dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) ou a um inibidor da protease (IP), ou (b) três ITRN/ITRNt.

A classificação foi feita de acordo com o esquema em uso no momento de interesse, considerando-se um período mínimo de 15 dias de uso consecutivo. As drogas antirretrovirais recomendadas para uso em crianças pelo Ministério da Saúde estão descritas no Anexo 8.

Utilizou-se, também, o ano de diagnóstico do HIV segundo período calendário de tratamento, que é considerado como *proxy* de efetividade das terapias antirretrovirais na população por vários autores (MOCROFT et al., 2003; HOYOS et al., 2003; SCHNEIDER et al., 2005; EWINGS et al., 2008). Para fins de análise, esta variável foi dividida em duas categorias, conforme a disponibilização da HAART pelos serviços de saúde e o ano do diagnóstico laboratorial do HIV. A categoria (i) pré-HAART foi composta por pacientes diagnosticados entre 1985 e 1997 e a categoria (ii) pós-HAART foi composta por pacientes diagnosticados entre 1998 e 2009.

3.7 Variáveis de estudo

Para descrever as variáveis selecionadas para o estudo, optou-se por dividi-las segundo as análises realizadas (Quadros 6 e 7).

Quadro 6 - Variáveis para a análise da incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids (objetivos 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 e 2.2.4)

Variável	Categorias	Observações
Sexo	- Feminino - Masculino	Não há.
Faixa etária	- < 1 ano - 1 a 5 anos - ≥ 6 anos	Considerando-se a data de admissão no ICr.
Caso de aids	- Não - Sim	Considerando-se a data de admissão no ICr.
Classificação CDC	- N1 a N3 - A1 a A3 - B1 a B3 - C1 a C3	Considerando-se a data de admissão no ICr. Ver Anexo 9 para equivalência à classificação do CDC de 1987.
Alteração imunológica	- Ausente - Moderada - Grave	Considerando-se a data de admissão no ICr. Ver Anexo 6.
Carga viral plasmática	- Não detectável - Detectável	Não há.
Esquema antirretroviral	- Sem tratamento - Monoterapia - Terapia dupla - HAART	Considerando-se o primeiro esquema na data de admissão no ICr.
Ano do diagnóstico do HIV	- Pré-HAART - Pós-HAART	Não há.

Quadro 7 - Variáveis para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral foi (objetivo 2.2.5)

Variável	Categorias	Observações
Sexo	- Feminino - Masculino	Não há.
Faixa etária	- < 1 ano - 1 a 5 anos - ≥ 6 anos	Considerando-se a data de início do seguimento de cada estrato.
Alteração imunológica	- Ausente - Moderada - Grave	Considerando-se até três meses antes ou até três meses depois do aparecimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a candidíase oral, ou ao final do estudo, para aquelas que não apresentaram.
Carga viral plasmática	- Não detectável - Detectável	Considerando-se até três meses antes ou até três meses depois do aparecimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou ao final do estudo, para aquelas que não apresentaram.
Internação	- Não - Sim	Considerando-se até três meses antes do aparecimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram. Variável <i>proxy</i> de doença grave.
Desnutrição	- Não - Sim	Considerando-se até três meses antes do aparecimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram.
Anemia	- Não - Sim	Considerando-se até três meses antes do aparecimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram.
Esquema antirretroviral	- Sem tratamento - Monoterapia - Terapia dupla - HAART	Considerando-se o esquema mais recente antes da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou o último recebido ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram.
Período de diagnóstico do HIV	- Pré-HAART - Pós-HAART	Não há.

3.8 Análise estatística

3.8.1 Análise da incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids (objetivos 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 e 2.2.4)

Inicialmente, foi feita uma análise descritiva das coortes estudadas, por meio da distribuição de frequências absoluta e relativa. As proporções e as médias foram comparadas por meio do teste de associação pelo qui-quadrado e teste *t-student*, respectivamente.

A seguir, foram calculadas as curvas de probabilidade acumulada do tempo entre a admissão no estudo e o aparecimento do sinal, sintoma ou doença (tempo livre de doença) por meio do estimador produto limite de Kaplan-Meier (KLEINBAUM, 1995). As curvas foram estimadas para os agravos que tiveram pelo menos cinco episódios em uma das coortes. Para a comparação das curvas, foi empregado o teste *log-rank* (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, FAERSTEIN e LATORRE, 2001; CARVALHO, ANDREOZZI e CODEÇO, 2005).

Posteriormente, a incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids e seus respectivos intervalos de confiança foram estimados para ambas as coortes, pré e pós-HAART, considerando-se: (i) o conjunto global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, (ii) o grupo específico segundo caráter de gravidade e (iii) cada um dos agravos individualmente. Para o cálculo, tomou-se como numerador o número de casos novos de sinal, sintoma ou doença e, como denominador, o total de pessoas/ano em risco para o agravo, multiplicado por 100. Para isto, foi considerado somente o primeiro episódio de cada um dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de interesse. A razão de incidências entre as coortes foi calculada para as situações cuja soma de episódios dos dois grupos foi maior ou igual a cinco. A hipótese sobre os parâmetros estimados foi rejeitada quando os valores de $p \leq 0,05$.

Finalmente, calculou-se a porcentagem de pacientes com recorrência, segundo os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve, moderado ou grave. Para o cálculo, tomou-se como numerador o número de crianças que tiveram dois ou mais episódios de um mesmo agravo e, como denominador, o número de crianças da coorte (pré ou pós-HAART). As proporções foram comparadas por meio do teste de associação pelo qui-quadrado.

3.8.2 Análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral (objetivo 2.2.5)

Inicialmente, foi feita uma análise descritiva da coorte estudada, por meio da distribuição de frequências absoluta e relativa.

O tempo foi considerado como variável dependente e definido de acordo com a ordem de ocorrência dos eventos:

- 1° intervalo de tempo (estrato 1): período, contado em anos, entre a data do início do acompanhamento no ICr e a data do primeiro episódio de candidíase oral ou da censura.
- 2° intervalo de tempo (estrato 2): período, contado em anos, entre a data do primeiro episódio de candidíase oral e a data do segundo episódio de candidíase oral ou da censura.
- 3° intervalo de tempo (estrato 3): período, contado em anos, entre a data do segundo episódio de candidíase oral e a data do terceiro episódio de candidíase oral ou da censura.

Para a análise, foi empregado o modelo de sobrevivência para tempo de falhas múltiplas de Prentice, Williams e Peterson (PWP) e o banco de dados foi construído conforme o exemplo ilustrado na Figura 7.

Figura 7 – Estrutura do banco de dados para o emprego do modelo de sobrevivência para tempo de falhas múltiplas de Prentice, Williams e Peterson (PWP).

```

+-----+
| id      ano_dx      time0    time     falha     sexo      str |
+-----+
| 1      1998 a 2009    0        19       0         feminino  1 |
| 2      1998 a 2009    0        11       0         masculino 1 |
| 3      1985 a 1997    0        79       0         masculino 1 |
| 4      1985 a 1997    0        4        1         masculino 1 |
| 4      1985 a 1997    4        6        0         masculino 2 |
+-----+
| 5      1985 a 1997    0        17       0         feminino  1 |
| 6      1985 a 1997    0        79       0         feminino  1 |
| 7      1985 a 1997    0        67       1         feminino  1 |
| 7      1985 a 1997    67       69       1         feminino  2 |
| 7      1985 a 1997    69       98       0         feminino  3 |
+-----+
| 8      1998 a 2009    0        19       1         masculino 1 |
| 8      1998 a 2009    19       51       1         masculino 2 |
| 8      1998 a 2009    52       76       1         masculino 3 |
| 9      1985 a 1997    0        16       0         masculino 1 |
| 10     1998 a 2009    0        89       0         masculino 1 |
+-----+

```

id: identifica as crianças no banco; *ano_dx*: ano de diagnóstico do HIV; *time0*: tempo de entrada do paciente no estudo; *time*: tempo de saída do paciente no estudo; *falha*: indica se o houve candidíase oral; *str*: grupo de risco de ocorrência de candidíase oral (falha)

Resumindo, nesta estrutura, o número de observações relativas a uma mesma criança varia conforme o número de episódios de candidíase oral (falhas) que ela teve ao longo do período de estudo e o tempo de cada evento é considerado a partir da data de entrada no estudo (*time from entry*). Além disso, durante o processo de modelagem, é necessário informar ao

pacote estatístico qual é a variável (*str*) que identifica o estrato de risco de falha para cada indivíduo em um determinado intervalo de tempo, para que o risco de ocorrência das falhas seja tratado como condicional.

Por exemplo, o indivíduo 1 contribuiu com uma observação no banco, porque ele entrou no estudo em um determinado tempo zero e saiu depois de 19 meses, quando foi censurado. O indivíduo 4 contribuiu com duas observações, porque ele entrou no banco em um determinado tempo zero e teve um episódio de candidíase oral (falha) no quarto mês (1ª observação); depois foi acompanhado do quarto ao sexto mês, quando saiu do estudo censurado (2ª observação). O indivíduo 7 contribuiu com três observações, porque ele entrou no banco em um determinado tempo zero e teve o primeiro episódio de candidíase oral (1ª falha) no 67º mês (1ª observação); depois foi acompanhado do 67º ao 69º mês, quando apresentou o segundo episódio de candidíase oral (2ª falha, 2ª observação); e, por fim, foi acompanhado do 69º ao 98º mês, quando saiu do estudo censurado (3ª observação).

Desta forma, o indivíduo que não apresentou candidíase oral contribuiu com uma observação no banco considerando-se a data de entrada no estudo e a data do término do estudo. O indivíduo que teve um episódio de candidíase oral contribuiu com duas observações no banco: (i) a primeira considerando o intervalo de tempo entre a data de entrada no estudo e a data do surgimento da primeira falha e (ii) a segunda considerando a data da falha e a data do término do estudo. O indivíduo que teve dois ou três episódios de candidíase oral contribuiu com três observações no banco: (i) a primeira considerando o intervalo de tempo entre a data de entrada no estudo e a data do surgimento da primeira falha, (ii) a segunda considerando a data da primeira falha e a data da segunda falha, e (iii) a terceira considerando a data da segunda falha e a data do término do estudo ou a data da terceira falha.

A seguir, foram estimadas as curvas de probabilidade acumulada do tempo entre a admissão no estudo e o surgimento da candidíase oral, por meio do estimador produto limite de Kaplan-Meier (KLEINBAUM, 1995), para as variáveis independentes, a saber: período de diagnóstico do HIV, sexo, faixa etária, alteração imunológica, carga viral, anemia, desnutrição, internação e esquema antirretroviral. Para a comparação entre as curvas foi empregado o teste *log-rank* (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, FAERSTEIN e LATORRE, 2001; CARVALHO, ANDREOZZI e CODEÇO, 2005) e para a verificação do paralelismo das curvas foi utilizado o método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo do tempo de seguimento (Anexo 10).

Posteriormente, foi empregado o modelo marginal para tempos de falhas múltiplas de Prentice, Williams e Peterson (PWP) para investigação dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral, considerando até o terceiro episódio da doença. Este modelo considera as falhas como eventos ordenados no tempo e assume que o risco basal de sofrer um novo evento é diferente e dependente do anterior (THERNEAU e GRAMBSCH, 2000; CARVALHO, ANDREOZZI e CODEÇO, 2005). A razão das funções de risco, *hazard ratio* (HR), foi estimada para cada variável independente. Para testar a hipótese de que $HR=1$ foi empregado o teste de Wald (THERNEAU e GRAMBSCH, 2000). A hipótese de nulidade foi rejeitada quando os valores de $p \leq 0,05$.

Em seguida, foi realizado o processo de modelagem múltipla pelo método *stepwise forward*. Foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada do modelo PWP. Permaneceram no modelo final as variáveis que: (i) mantiveram sua significância estatística, a saber: alteração imunológica, anemia, desnutrição, internação e esquema antirretroviral ($p \leq 0,05$); e (ii) ajustou estatisticamente os parâmetros das demais variáveis, a saber: período de diagnóstico do HIV.

Por fim, a proporcionalidade dos riscos do modelo, ao longo do tempo, foi verificada por meio da análise de resíduos de Schoenfeld, que utiliza uma estatística qui-quadrado com um grau de liberdade, baseada na proporção de sobrevida observada e esperada (KLEINBAUM, 1995). Observou-se que este pressuposto foi cumprido ($\chi^2=9,84$; $p=0,363$).

3.9 Pacote estatístico utilizado para análise

Todas as análises deste estudo foram realizadas por meio do programa Stata, versão 11.

3.10 Questões éticas

Este estudo observou as recomendações da Resolução CNS n° 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e foi iniciado somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sob o Protocolo n° 2033, conforme Anexo 11.

Os pesquisadores envolvidos se comprometeram a manter o sigilo e a confidencialidade das informações em todas as etapas da pesquisa e utilizá-las exclusivamente para os objetivos propostos pelo estudo.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados da análise da incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids

4.1.1 Descrição das amostras

Foram analisadas 165 crianças que tiveram o diagnóstico laboratorial de HIV na era pré-HAART e outras 111 que foram diagnosticadas na era pós-HAART.

Os tempos médios de seguimento foram de 2,5 anos (dp=1,9 anos) e 7,0 anos (dp=3,4 anos) para as coortes pré e pós-HAART, respectivamente, variando de 0,3 a 8,8 anos e de 0,5 a 12,1 anos.

A idade média das crianças no momento de admissão no ICr foi de 2,2 anos (dp=2,5 anos) na coorte pré-HAART e de 3,2 anos (dp=3,1 anos) na coorte pós-HAART e houve diferença entre elas ($p<0,001$). A descrição e a comparação de outras características das crianças pertencentes a estes grupos, no momento da admissão no ICr, estão apresentadas na Tabela 1.

As crianças estavam distribuídas de modo similar quanto à ser caso de aids ($p=0,788$), alteração imunológica (0,169) e carga viral plasmática ($p=0,692$) no momento em que foram admitidas no ICr. Houve predomínio de crianças com idade entre um e cinco anos e, aproximadamente, a metade das amostras era caso de aids em ambas as coortes. A distribuição das crianças segundo alteração imunológica foi homogênea. Das crianças que realizaram teste de detecção do HIV, mais de 99% das crianças tinham carga viral detectável.

Houve diferença entre as coortes quanto ao sexo ($p=0,026$), classificação CDC ($p=0,029$) e primeiro esquema antirretroviral prescrito no momento da admissão no ICr ($p<0,001$). Na primeira coorte, as crianças

Tabela 1 - Distribuição das crianças segundo características demográficas, clínicas, laboratoriais e de tratamento no momento de admissão no ICr, segundo as eras pré e pós-HAART. ICr, 1985 a 2009.

Variável	Pré-HAART (n=165)	Pós-HAART (n=111)	p
	n (%)	n (%)	
Sexo			
Feminino	74 (44,8)	65 (58,6)	0,026
Masculino	91 (55,2)	46 (41,4)	
Caso de aids			
Não	69 (49,6)*	57 (51,4)	0,788
Sim	70 (50,4)*	54 (48,6)	
Classificação CDC			
N1 a N3	16 (11,3)**	16 (14,4)	0,029
A1 a A3	40 (28,2)**	20 (18,0)	
B1 a B3	63 (44,3)**	42 (37,9)	
C1 a C3	23 (16,2)**	33 (29,7)	
Alteração imunológica			
Ausente	39 (28,3)***	33 (30,3)****	0,169
Moderada	42 (30,4)***	43 (39,4)****	
Grave	57 (41,3)***	33 (30,3)****	
Carga viral plasmática			
Não detectável	- (-) ^{&}	1 (0,9) ^{&&}	0,692
Detectável	17 (100,0) ^{&}	108 (99,1) ^{&&}	
Esquema antirretroviral			
Sem tratamento	19 (11,8) ^{&&&}	7 (6,4) ^{&&&&}	<0,001
Monoterapia	89 (55,3) ^{&&&}	8 (7,3) ^{&&&&}	
Terapia dupla	53 (32,9) ^{&&&}	62 (56,3) ^{&&&&}	
Terapia tripla/HAART	- (-) ^{&&&}	33 (30,0) ^{&&&&}	

*porcentagem referente a 139 crianças; **porcentagem referente a 142 crianças; ***porcentagem referente a 138 crianças; ****porcentagem referente a 109 crianças; [&]porcentagem referente a 17 crianças com diagnóstico laboratorial do HIV em 1997; ^{&&}porcentagem referente a 109 crianças; ^{&&&}porcentagem referente a 161 crianças; ^{&&&&}porcentagem referente a 110 crianças.

eram, predominantemente, do sexo masculino na primeira coorte e a situação se inverteu na segunda coorte. Clinicamente, houve aumento proporcional nas categorias N e C e redução nas categorias A e B, quando

comparadas as coortes pré e pós-HAART. A monoterapia foi prescrita para mais de 50% das crianças da coorte pré-HAART e 86,3% receberam terapia dupla ou HAART da coorte pós-HAART, no momento de admissão no ICr.

4.1.2 Incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids

Houve diferença estatisticamente significativa na incidência global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids entre as coortes estudadas e a mesma foi maior na coorte pré-HAART (30,3 X 9,3 casos por 100 crianças-ano; razão de incidências=3,3; $p<0,001$).

Quando considerado o grupo dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado, a incidência na coorte pré-HAART foi maior do que a estimada para a coorte pós-HAART (29,6 X 8,4 casos por 100 crianças-ano; razão de incidências=3,6; $p<0,001$).

A parte superior da Tabela 2 mostra a incidência e a razão de incidências segundo os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado. A anemia e a candidíase oral tiveram as maiores incidências nas duas coortes. Contudo, a razão de incidências foi sempre superior a um para todas as situações, com exceção da LIP (RI=1,5; $p=0,310$), molusco contagioso (RI=2,2; $p=0,171$) e parotidite (RI=1,9; $p=0,085$).

A Figura 8 ilustra as curvas de probabilidade acumulada do tempo entre a admissão no serviço e o aparecimento do primeiro episódio de cada um dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado, nas coortes pré e pós-HAART.

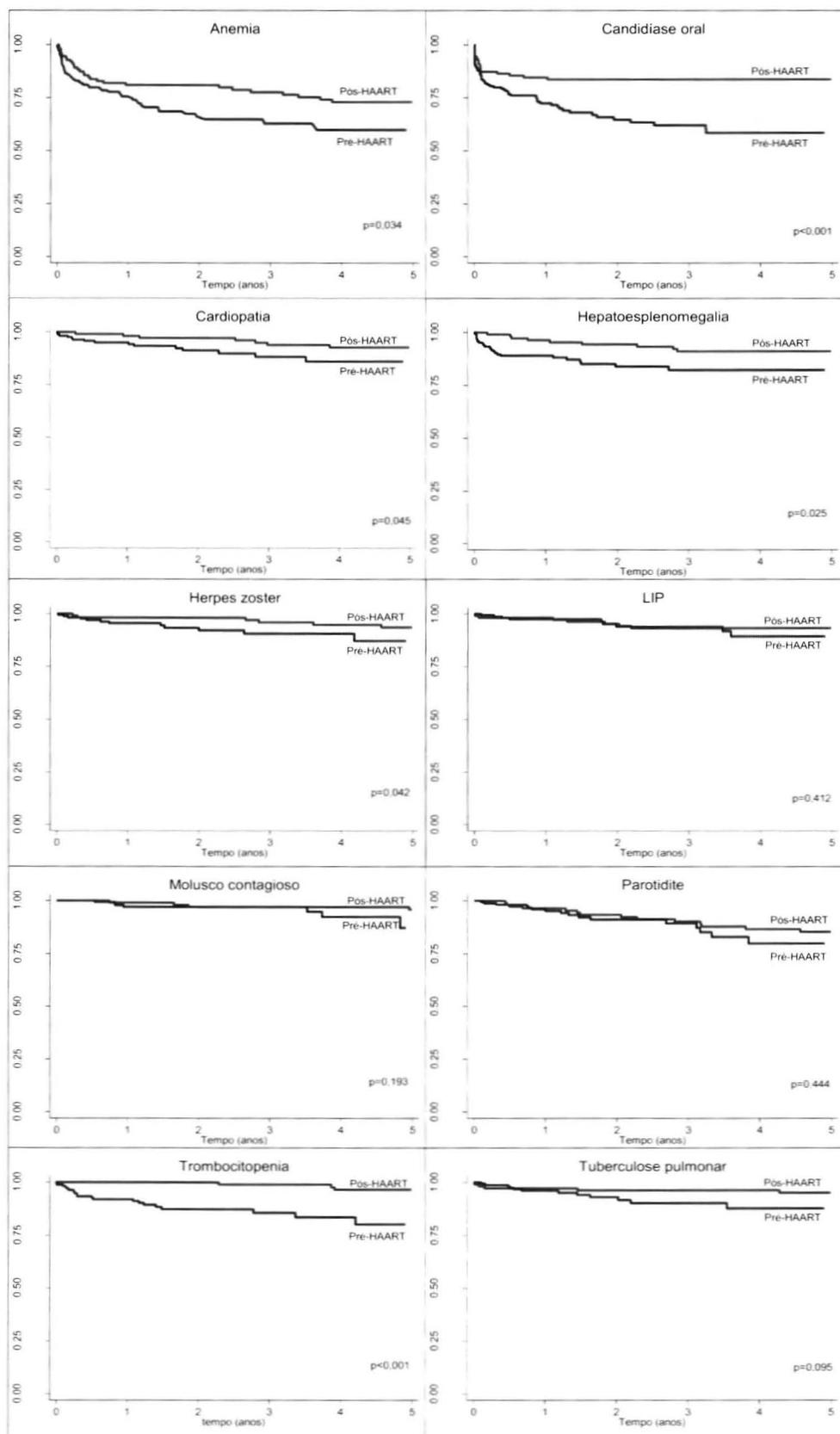
Tabela 2 – Incidência e razão de incidências dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids nas eras pré e pós-HAART. ICr, 1985 a 2009.

Sinais, sintomas e doença indicativa de aids	Pré-HAART		Pós-HAART		Razão de incidências	p
	n	Incidência* (IC 95%)	n	Incidência* (IC 95%)		
Caráter leve ou moderado						
Anemia	52	17,5 (13,4-23,0)	28	4,8 (3,3-7,0)	3,6	<0,001
Candidíase oral	57	18,6 (14,3-24,1)	19	2,8 (1,8-4,5)	6,5	<0,001
Cardiopatia	16	4,1 (2,5-6,7)	8	1,1 (0,5-2,2)	3,8	0,001
Hepatoesplenomegalia	24	6,6 (4,5-9,9)	10	1,4 (0,7-2,5)	4,9	<0,001
Herpes zoster	13	3,4 (2,0-5,9)	11	1,5 (0,8-2,7)	2,3	0,050
LIP	10	2,5 (1,4-4,7)	12	1,6 (0,9-2,9)	1,5	0,310
Molusco contagioso	7	1,8 (0,8-3,7)	6	0,8 (0,4-1,8)	2,2	0,171
Parotidite	16	4,4 (2,7-7,2)	16	2,4 (1,4-3,9)	1,9	0,085
Tuberculose pulmonar	12	3,2 (1,8-5,6)	6	0,8 (0,4-1,8)	4,0	0,005
Trombocitopenia	22	6,0 (4,0-9,2)	5	0,7 (0,3-1,6)	9,1	<0,001
Caráter grave						
Candidíase grave	15	3,8 (2,3-6,3)	7	0,9 (0,4-2,0)	4,1	0,001
Citomegalovirose	5	1,2 (0,5-3,0)	2	0,3 (0,1-1,0)	4,8	0,060
Criptosporídiase	8	2,0 (1,0-4,0)	3	0,4 (0,1-1,2)	5,0	0,013
Criptococose extrapulm. **	2	0,5 (0,1-2,0)	-	- (-)	-	-
Encefalopatia	11	2,7 (1,5-5,0)	5	0,7 (0,3-1,6)	4,0	0,008
Herpes simples grave**	2	0,5 (0,1-2,0)	1	0,1 (0,0-0,9)	-	-
Infecção bacteriana grave	5	1,2 (0,5-3,0)	11	1,5 (0,8-2,7)	0,8	0,761
Linfoma**	1	0,2 (0,0-1,7)	1	0,1 (0,0-0,9)	-	-
Micobacteriose (não Tb)	3	0,7 (0,2-2,3)	3	0,4 (0,1-1,2)	1,9	0,459
Pneumocistose (<i>P. jiroveci</i>)	5	1,2 (0,5-3,0)	2	0,3 (0,1-1,1)	4,7	0,063
Salmonelose**	1	0,2 (0,0-1,7)	-	- (-)	-	-
Sarcoma de Kaposi**	1	0,2 (0,0-1,7)	-	- (-)	-	-
Síndrome da emaciação**	6	1,5 (0,7-3,3)	3	0,4 (0,1-1,2)	3,8	0,061
Tuberculose extrapulmonar	2	0,5 (0,1-2,0)	3	0,4 (0,1-1,2)	1,2	0,802
Toxoplasmose**	2	0,5 (0,1-2,0)	1	0,1 (0,0-0,9)	-	-

*por 100 crianças/ano.

**não foi realizado o cálculo, devido à soma de episódios dos dois grupos <5.

Figura 8 – Probabilidade acumulada de tempo livre de doença segundo os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado. ICr, 1985 a 2009.



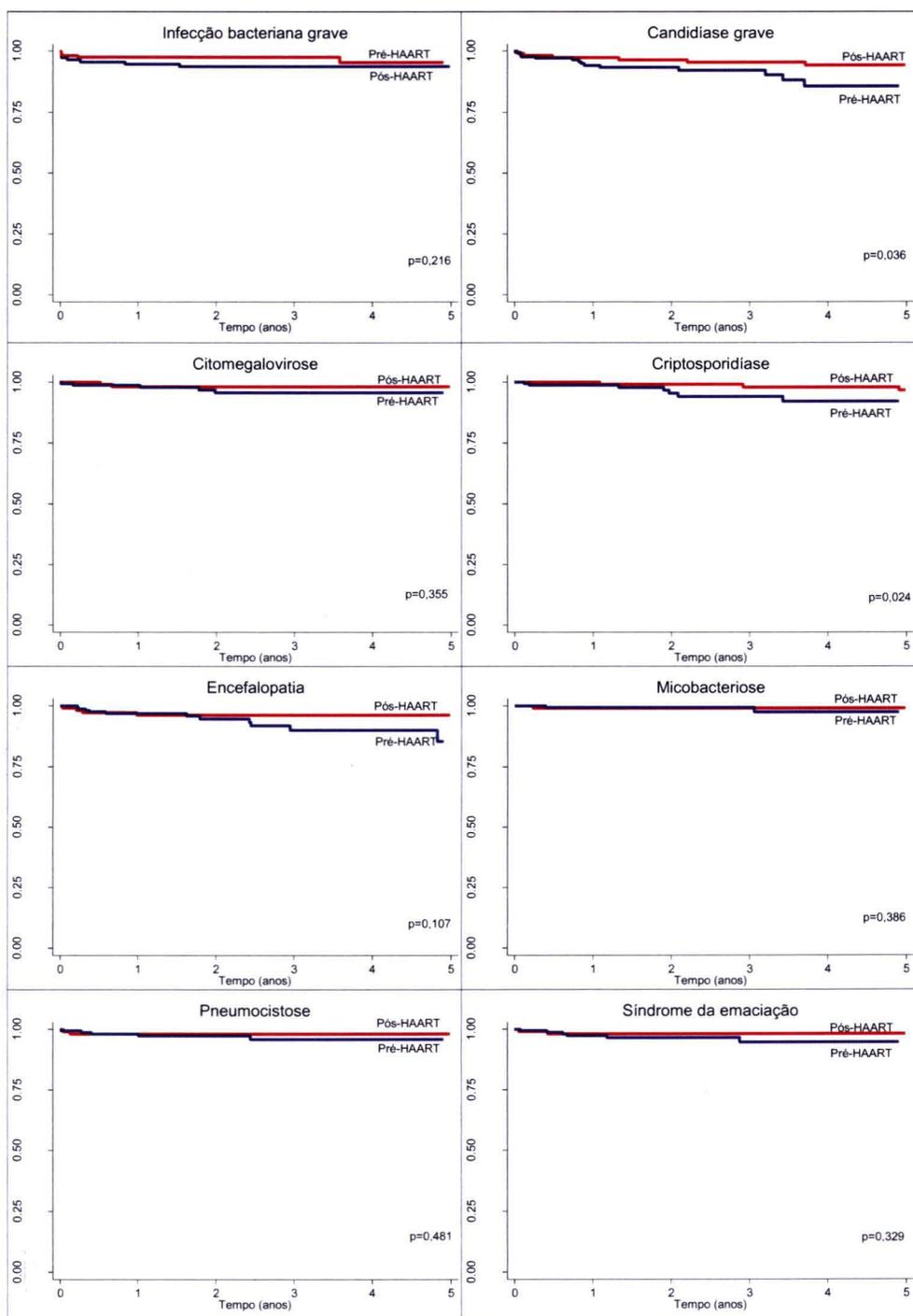
Observa-se que houve diferença estatisticamente significativa nas curvas de sobrevivência para anemia ($p=0,034$), candidíase oral ($p<0,001$), cardiopatia ($p=0,045$), hepatoesplenomegalia ($p=0,025$), herpes zoster ($p=0,042$) e trombocitopenia ($p<0,001$). Para estas, a probabilidade de estar livre de sinais, sintomas e doenças indicativas de aids foi sempre superior nas crianças da coorte pós-HAART. Para LIP ($p=0,412$), molusco contagioso ($p=0,193$), parotidite ($p=0,444$) e tuberculose pulmonar ($p=0,095$) não houve diferença estatística entre as coortes.

Já em relação ao grupo de doenças indicativas de aids de caráter grave, também houve diferença estatisticamente significativa entre as incidências estimadas para as coortes estudadas, sendo maior na coorte pré-HAART (12,0 X 3,9 casos por 100 crianças-ano; razão de incidências=3,1; $p<0,001$).

A parte inferior da Tabela 2 mostra a incidência e a razão de incidências das doenças indicativas de aids de caráter grave. A candidíase grave foi a doença mais incidente nas crianças da coorte pré-HAART (3,8 casos por 100 crianças-ano), enquanto que a infecção bacteriana grave teve a maior incidência (1,5 casos por 100 crianças-ano) entre as crianças da coorte pós-HAART. Entretanto, a razão de incidências foi superior a um somente para candidíase grave ($p=0,001$), criptosporidíase ($p=0,013$) e encefalopatia ($p=0,008$).

A Figura 9 ilustra as curvas de probabilidade acumulada do tempo entre admissão no serviço e o aparecimento do primeiro episódio de cada uma das doenças indicativas de aids de caráter grave, nas coortes pré e pós-HAART.

Figura 9 – Probabilidade acumulada de tempo livre de doença segundo as doenças indicativas de aids de caráter grave. ICr, 1985 a 2009.



Observa-se que houve diferença estatisticamente significativa nas curvas de sobrevivência somente para candidíase grave ($p=0,036$) e criptosporidíase ($p=0,024$). Para estas, a probabilidade de estar livre de

doença foi sempre superior nas crianças da coorte pós-HAART. Para citomegalovirose ($p=0,355$), encefalopatia ($p=0,107$), infecção bacteriana grave ($p=0,216$), micobacteriose ($p=0,386$), pneumocistose ($p=0,481$) e síndrome da emaciação ($p=0,326$) não houve diferença estatística entre as coortes.

Comparando as razões de incidências das doenças indicativas de aids entre as crianças das coortes pré e pós-HAART, foi possível observar que houve redução estatisticamente significativa ($p\leq 0,05$) em nove das 25 doenças estudadas, sendo a maioria de caráter leve ou moderado.

4.1.3 Recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativas de aids

Os resultados da análise dos sinais, sintomas e doenças indicativas de aids sob o ponto de vista da recorrência, ou seja, uma criança acometida por dois ou mais episódios de um mesmo agravo, estão descritos a seguir.

A Tabela 3 mostra a distribuição das crianças segundo a recorrência de um mesmo agravo e compara as proporções.

Dentre o grupo de sinais, sintomas e doenças caráter leve ou moderado, a candidíase oral e a anemia foram as mais recorrentes nas coortes pré e pós-HAART. Houve redução estatisticamente significativa somente para a recorrência de candidíase oral, que diminuiu de 18,8% para 6,3% ($p=0,003$).

Quanto às doenças de caráter grave, a maioria delas não apresentou recorrência em ambas as coortes. Para candidíase grave ($p=0,532$), citomegalovirose ($p=0,411$), infecção bacteriana grave ($p=0,807$) e pneumocistose ($p=0,411$) não houve diferença estatística na redução.

Tabela 3 - Distribuição das crianças segundo recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids nas eras pré e pós-HAART. ICr, 1985 a 2009.

Sinal, sintoma e doença indicativos de aids	Pré-HAART (n=165) n (%)	Pós-HAART (n=111) n (%)	p
Caráter leve ou moderado			
Anemia	16 (9,2)	8 (7,2)	0,472
Candidíase oral	31 (18,8)	7 (6,3)	0,003
Cardiopatia	- (-)	- (-)	-
Hepatoesplenomegalia	4 (2,4)	1 (0,9)	0,352
Herpes zoster	2 (1,2)	3 (2,7)	0,363
LIP	2 (1,2)	1 (0,9)	0,807
Molusco contagioso	2 (1,2)	2 (1,8)	0,688
Parotidite	6 (3,6)	4 (3,6)	0,989
Tuberculose pulmonar	3 (1,8)	- (-)	0,153
Trombocitopenia	1 (0,6)	2 (1,8)	0,348
Caráter grave			
Candidíase grave	3 (1,8)	1 (0,9)	0,532
Citomegalovirose	1 (0,6)	- (-)	0,411
Criptosporidíase	- (-)	- (-)	-
Criptococose extrapulmonar	- (-)	- (-)	-
Encefalopatia	- (-)	- (-)	-
Herpes simples grave	- (-)	- (-)	-
Infecção bacteriana grave	2 (1,2)	1 (0,9)	0,807
Linfoma	- (-)	- (-)	-
Micobacteriose (não Tb)	- (-)	- (-)	-
Pneumocistose (<i>P. jiroveci</i>)	1 (0,6)	- (-)	0,411
Salmonelose	- (-)	- (-)	-
Sarcoma de Kaposi	- (-)	- (-)	-
Síndrome da emaciação	- (-)	- (-)	-
Tuberculose extrapulmonar	- (-)	- (-)	-
Toxoplasmose	- (-)	- (-)	-

4.2 Resultados da análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral

4.2.1 Descrição da amostra

Foram analisadas 421 observações, referentes a 287 crianças infectadas pelo HIV no período de 1985 a 2009. O tempo médio de seguimento foi de 6,8 anos (dp=5,0 anos) anos e variou de 0,3 a 17,8 anos. A distribuição das observações segundo características demográficas, clínicas e de tratamento desse grupo estão apresentadas na Tabela 4.

A maioria das observações (67,5%) recebeu o diagnóstico laboratorial do HIV na era pré-HAART e era do sexo feminino (51,3%). Um pouco menos da metade delas (47,5%) tinha entre um e cinco anos no início do seguimento.

Mais de 70% apresentou alguma alteração imunológica e, aproximadamente, 100% teve carga viral plasmática detectável no período do surgimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou ao final do estudo, para aquelas que não tiveram a doença.

Em até três meses antes do aparecimento da candidíase oral, 8,1% da população apresentaram anemia, 6,2% receberam diagnóstico de desnutrição e 31,3% tiveram, pelo menos, uma internação hospitalar.

Em relação ao tratamento antirretroviral, a HAART (43,4%) foi o esquema mais recentemente utilizado antes da candidíase oral, no caso das observações que manifestaram a doença, ou o último recebido ao longo do estudo, para aquelas que não tiveram o diagnóstico.

Tabela 4 - Distribuição das observações, referentes a 287 crianças, segundo características demográficas, clínicas, laboratoriais e de tratamento. ICr, 1985 a 2009.

Variável	n	%
Período de diagnóstico do HIV		
Pré-HAART (1985 a 1997)	284	67,5
Pós-HAART (1998 a 2009)	137	32,5
Sexo		
Feminino	216	51,3
Masculino	205	48,7
Faixa etária		
< 1 ano	144	34,2
1 a 5 anos	200	47,5
≥ 6 anos	77	18,3
Alteração imunológica* ^a		
Ausente	88	24,0
Moderada	125	34,2
Grave	153	41,8
Carga viral plasmática** ^a		
Não detectável	1	0,4
Detectável	247	99,6
Anemia ^b		
Não	387	91,9
Sim	34	8,1
Desnutrição ^b		
Não	395	93,8
Sim	26	6,2
Internação*** ^b		
Não	279	68,7
Sim	127	31,3
Esquema antirretroviral**** ^c		
Sem tratamento	89	21,2
Monoterapia	66	15,8
Terapia dupla	82	19,6
Terapia tripla/HAART	182	43,4

*porcentagem referente a 366 observações; **porcentagem referente a 248 observações; ***porcentagem referente a 406 observações; ****porcentagem referente a 419 observações.

^(a)até três meses antes ou até três meses depois do aparecimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou ao final do estudo, para aquelas que não apresentaram.

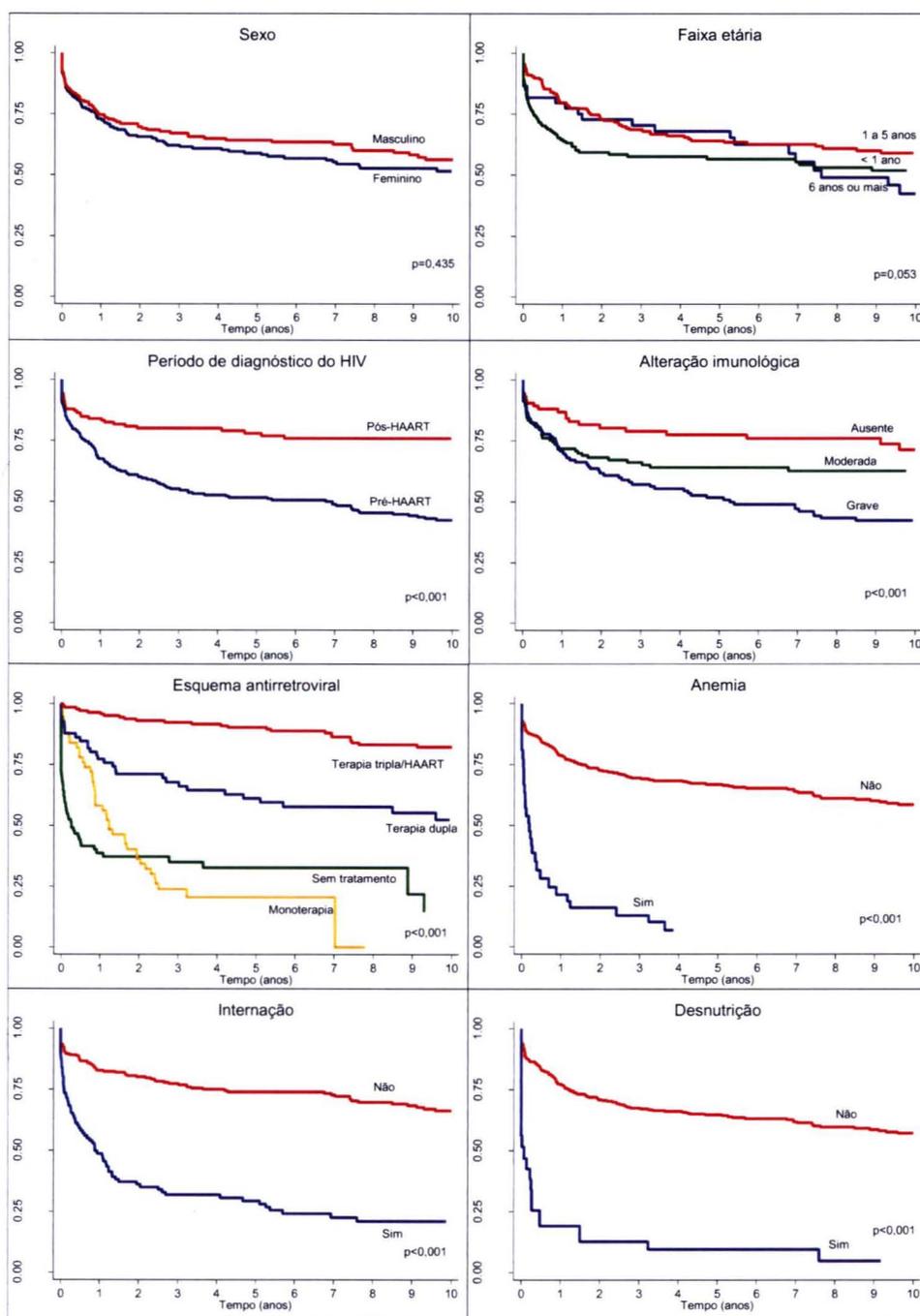
^(b)até três meses antes do aparecimento da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram.

^(c)esquema mais recente antes da candidíase oral, no caso das observações que apresentaram a doença, ou o último recebido ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram.

4.2.2 Probabilidade acumulada de tempo livre de candidíase oral

A Figura 10 mostra a probabilidade acumulada de tempo livre de candidíase oral das variáveis independentes.

Figura 10 – Probabilidade acumulada de tempo livre de candidíase oral. ICr, 1985 a 2009.



Houve diferença entre as curvas para as seguintes variáveis: ano de diagnóstico do HIV ($p < 0,001$), alteração imunológica ($p < 0,001$), anemia ($p < 0,001$), desnutrição ($p < 0,001$), internação ($p < 0,001$) e esquema antirretroviral ($p < 0,001$). O tempo de sobrevida livre de doença foi sempre maior nas crianças com diagnóstico da infecção na era pós-HAART e naquelas que não tiveram anemia, desnutrição ou internação. Em contraste, o tempo de sobrevida diminuiu conforme o agravamento da alteração imunológica e à medida que foi sendo reduzido o número de drogas no esquema antirretroviral.

4.2.3 Análise utilizando o modelo Prentice, Williams e Peterson (PWP)

A análise utilizando o modelo de sobrevida para eventos recorrentes de Prentice, Williams e Peterson (PWP) é apresentada na Tabela 5.

Na análise univariada, mostraram-se associados ao tempo livre de candidíase oral ter diagnóstico laboratorial do HIV na era pré-HAART (HR=2,5; $p < 0,001$), apresentar imunodepressão grave (HR=2,3; $p = 0,001$), ter apresentado anemia (HR=5,7; $p < 0,001$), ter recebido diagnóstico de desnutrição (HR=6,3; $p < 0,001$) ou ter sido internado (HR=3,2; $p < 0,001$). Estar recebendo terapia dupla (HR=0,3; $p < 0,001$) ou terapia tripla/HAART (HR=0,1; $p < 0,001$) foram fatores de proteção para a manifestação da doença.

As variáveis ano de diagnóstico do HIV, alteração imunológica, anemia, desnutrição, internação e esquema antirretroviral foram selecionadas para a modelagem múltipla e 352 observações compuseram o modelo final. Mostraram-se associados ao tempo livre de candidíase oral, independente das demais exposições, apresentar imunodepressão moderada (HR=2,5; $p = 0,005$) ou grave (HR=3,5; $p < 0,001$), ter tido anemia (HR=3,3; $p < 0,001$), ter recebido diagnóstico de desnutrição (HR=2,6; $p = 0,004$) e ter sido internado (HR=2,2; $p < 0,001$). Estar recebendo

monoterapia (HR=0,5; $p=0,006$), terapia dupla (HR=0,3; $p<0,001$) ou terapia tripla/HAART (HR=0,1; $p<0,001$) foram fatores de proteção independentes. A variável período do diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV permaneceu no modelo final para ajuste, mas não foi significativa.

Tabela 5 – Análises univariada e múltipla dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral em crianças infectadas pelo HIV. ICr, 1985 a 2009.

Variável	Candidíase oral				
	n (%)	HR	<i>p</i>	HR aj	<i>p</i>
Período de diagnóstico do HIV					
Pós-HAART (1998 a 2009)	125 (44,0)	1	<0,001	1	0,093
Pré-HAART (1985 a 1997)	28 (20,4)	2,5		1,6	
Sexo					
Feminino	80 (37,0)	1	0,974	-	-
Masculino	73 (35,6)	1,0		-	
Faixa etária no início do seguimento					
≥ 6 anos	28 (36,4)	1		-	-
1 a 5 anos	65 (32,5)	0,8	0,353	-	
< 1 ano	60 (41,7)	1,3	0,280	-	
Alteração imunológica no início do seguimento ^a					
Ausente	22 (25,0)	1		1	
Moderada	40 (32,0)	1,5	0,121	2,5	0,005
Grave	68 (44,4)	2,3	0,001	3,5	<0,001
Teve anemia ^b					
Não	126 (32,6)	1	<0,001	1	<0,001
Sim	27 (79,4)	5,7		3,3	
Teve desnutrição ^b					
Não	135 (34,2)	1	<0,001	1	0,004
Sim	18 (69,2)	6,3		2,6	
Teve internação ^b					
Não	76 (27,2)	1	<0,001	1	<0,001
Sim	72 (56,7)	3,2		2,2	
Esquema antirretroviral ^c					
Sem tratamento	50 (56,2)	1		1	
Monoterapia	40 (60,6)	0,9	0,670	0,5	0,006
Terapia dupla	28 (34,1)	0,3	<0,001	0,3	<0,001
Terapia tripla/HAART	35 (19,2)	0,1	<0,001	0,1	<0,001

HR=hazard ratio; HRaj=hazard ratio ajustado; ^(a)até três meses antes ou depois do aparecimento da candidíase oral, para crianças que apresentaram a doença, ou ao final do estudo, para aquelas que não apresentaram. ^(b)até três meses antes do aparecimento da candidíase oral, no caso das crianças que apresentaram a doença, ou ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram. ^(c)esquema mais recente antes da candidíase oral, no caso das crianças que apresentaram a doença, ou o último recebido ao longo do estudo, para aquelas que não apresentaram.

5. DISCUSSÃO

5.1 Aspectos gerais do estudo

Há, aproximadamente, 30 anos do aparecimento do primeiro caso de aids na infância, o número de crianças vivendo com HIV/aids que atingem a adolescência e a idade adulta é cada vez maior, no Brasil (MATIDA et al. 2004; MATIDA et al., 2007; MATIDA et al., 2009; MATIDA et al., 2011) e no mundo (JUDD et al., 2007; PATEL et al., 2008; SUTCLIFFE et al., 2008; ZANCHETTA et al., 2008; WEINBERG et al., 2008; CIARANELLO et al., 2009; GOETGHEBUER et al., 2009; PALLADINO et al., 2009; HAZRA, SIBERRY E MOFENSON, 2010; KAPOGIANNIS et al., 2011).

Fundamentalmente, este aumento da sobrevivência e a melhora da qualidade de vida desta população são resultados do surgimento de novos recursos para o diagnóstico precoce e do adequado manejo do tratamento antirretroviral, como também das profilaxias para as doenças oportunistas.

Neste contexto, o Brasil tem se destacado, mundialmente, devido a implementação do Programa Nacional de Controle da Aids. O país estabeleceu uma rede de serviços de saúde qualificada para o acompanhamento de crianças e adultos vivendo com HIV/aids e, desde o início da década de 90, tem garantido acesso gratuito e universal ao tratamento antirretroviral (BRASIL, 1996^a; NUNN et al., 2009).

Apesar da população infantil infectada pelo HIV ser suscetível ao desenvolvimento de vários sinais, sintomas e doenças ao longo da vida (YLITALO et al., 2006), são poucos os estudos em crianças que têm avaliado as mudanças na ocorrência e recorrência destes achados, nas diferentes fases de tratamento (JACOBSON e FRENCH, 1998; GRAY et al., 2001; GONA et al., 2006; CANDIANI et al., 2007; NESHEIM et al., 2007; CHIAPINI et al., 2007; GUILLÉN et al., 2010; RAMOS et al., 2011^b).

Outro ponto a ser ressaltado é o fato de que trabalhos analisando os fatores associados à ocorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids têm utilizado, na maioria das vezes, técnicas estatísticas que levam em conta apenas um episódio por indivíduo, apesar do caráter de recorrência destes agravos em crianças infectadas pelo HIV (CHIOU et al., 2000; CASSONE et al., 2002; YLITALO et al., 2006; CERQUEIRA et al., 2010) e da existência de modelos estatísticos próprios para este tipo de análise (DONALDSON et al., 2009).

Do ponto de vista epidemiológico, os estudos de coorte com crianças vivendo com HIV/aids têm representado papel essencial, uma vez que contribuem para a avaliação do efeito dos tratamentos e renovam o conhecimento acerca da dinâmica da infecção. Além disso, propiciam a utilização de métodos analíticos mais sofisticados.

Tal constatação motivou o estudo da coorte composta por crianças acompanhadas pelo ICr, reconhecido como centro de referência para o atendimento de crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids, no Estado de São Paulo, sob a ótica clínica e metodológica.

Dentre as limitações do presente estudo, pode-se destacar que as comparações tomaram como referência a disponibilidade de esquemas de tratamento distintos, em diferentes períodos calendário e com graus de adesão variados. No entanto, esta estratégia é usada e defendida por vários autores (MOCROFT et al, 2003; EWINGS et al, 2008, TANCREDI, 2010).

A introdução dos diferentes critérios de definições de caso, durante o extenso período de acompanhamento da coorte, também pode ser tomada como uma limitação deste estudo, uma vez que a precocidade do diagnóstico e do início de tratamento/profilaxia foi aumentando ao longo dos anos. Ainda, o documento fonte para a captação dos dados foi o prontuário da criança que, nem sempre, estava devidamente preenchido, de modo a

satisfazer as questões de pesquisa. Segundo SCHOUT e NOVAES (2007), o prontuário deveria reunir todos os dados fornecidos pelo paciente ou seu responsável legal e os resultados obtidos em qualquer tipo de exame durante o acompanhamento clínico. Entretanto, para o médico, há uma grande diferença entre o valor atribuído ao cuidar do paciente, sua tarefa essencial e o registro desse cuidado que, por vezes, acaba ficando relegado.

Com objetivo de minimizar eventuais vieses das diferentes definições de caso e do uso do prontuário, foi tomado o cuidado de garantir a padronização da coleta de informações dos prontuários e a revisão de todos os questionários preenchidos. Além disso, a escolha dos critérios de inclusão (aquisição da infecção pelo HIV por transmissão vertical e faixa etária de zero a 13 anos) minimizou as dificuldades de comparação entre as crianças selecionadas, segundo os critérios clínico-epidemiológicos e reforçou a homogeneidade da amostra.

Cabe ressaltar que foi empregado o modelo marginal de Prentice, Williams e Peterson (PWP), considerado como uma escolha adequada quando se pretende modelar eventos recorrentes e as variáveis de interesse são conhecidas e disponíveis (CASTRO et al. 2005), para a análise dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral. Apesar da sofisticação dos pacotes estatísticos atuais, como o Stata, que possibilitam a execução completa deste tipo de modelagem em minutos, toda a análise foi realizada com cautela, uma vez que a teoria estatística por detrás deste tipo de modelo é complexa. Ainda, não foi poupado tempo de trabalho para garantir a acurácia da organização do banco de dados, que é um aspecto essencial quando há intenção de usar técnicas de análise de sobrevivência para tempos de falhas múltiplas (CLEVES, 2009).

5.2 Incidência e recorrência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, nas eras pré e pós-HAART

Na comparação entre as duas coortes estudadas, chamou atenção o aumento proporcional de crianças classificadas nas categorias clínicas N e C, do período pré para o pós-HAART. É possível que o aumento de crianças assintomáticas (categoria N) seja resultado da precocidade do diagnóstico e do início de tratamento, características do período pós-HAART que contribuíram para o retardo da progressão da aids (FONSECA e BASTOS, 2007).

Já em relação ao aumento proporcional de crianças admitidas com algum episódio prévio e/ou atual de doença grave (categoria C), dois pontos devem ser considerados. Primeiro, as crianças da coorte pós-HAART eram, em média, mais velhas do que as crianças da coorte pré-HAART no momento de admissão no ICr e, provavelmente, se encontravam em estágio mais avançado da aids. Segundo, é possível que o ICr, por ser uma unidade de referência, tenha recebido crianças que, após diversos tratamentos com variados esquemas antirretrovirais, não obtiveram resposta clínica satisfatória, indicando pior prognóstico da síndrome.

O presente estudo mostrou que houve redução na incidência global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, quando foram comparadas as coortes pré e pós-HAART. O mesmo fenômeno foi observado em crianças vivendo com HIV/aids na Europa (GRAY et al., 2001; CHIAPINI et al., 2007; GUILLÉN et al., 2010), nos Estados Unidos (JACOBSON e FRENCH, 1998; GONA et al., 2006; NESHEIM et al., 2007) e em outras partes do Brasil (CANDIANI et al., 2007; RAMOS et al., 2011^b), corroborando a ideia de que o advento da HAART teve um impacto positivo na incidência destes eventos.

Entretanto, a incidência global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids na coorte pré-HAART aqui acompanhada foi maior do que a evidenciada em outros estudos. Este estudo estimou incidência de, aproximadamente, 30 casos por 100 crianças-ano, valor superior ao encontrado na pesquisa norte-americana de NESHEIM et al. (2007) (14,4 casos por 100 crianças-ano). A estimativa do presente estudo também foi maior do que a incidência descrita pelo estudo de CANDIANI et al. (2007) com crianças de Belo Horizonte (18,3 casos por 100 crianças-ano).

O mesmo ocorreu com a incidência global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids estimada para a coorte pós-HAART. As incidências estimadas pelos estudos norte-americanos de NESHEIM et al. (2007) e GONA et al. (2006) (1,1 e 2,6 casos por 100 crianças-ano, respectivamente) ficaram bem abaixo dos 9,3 casos por 100 crianças-ano encontrados no presente trabalho.

Este comportamento também foi observado por ALARCÓN et al. (2011), que analisaram as incidências de alguns sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças da América Latina e compararam-nas a dados dos Estados Unidos. Os autores inferiram que, apesar da similaridade do tipo de achados observados, as incidências latino-americanas eram sempre maiores do que as norte-americanas, o que poderia ser um reflexo da vulnerabilidade social a qual está sujeita esta população.

Outra explicação plausível para esta discrepância é a de que, enquanto os trabalhos referidos consideraram, principalmente, as doenças indicativas de aids de caráter moderado e/ou grave, o presente estudo analisou, também, um conjunto de sinais, sintomas e doenças de caráter leve. O considerável número de episódios deste grupo específico pode ter superestimado a incidência global nas duas coortes.

Mais especificamente, este trabalho mostrou queda na incidência da maioria dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado, ao longo do estudo, a saber: anemia, candidíase oral, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, herpes zoster, tuberculose pulmonar e trombocitopenia. Por outro lado, LIP, molusco contagioso e parotidite não tiveram suas incidências reduzidas. Todos estes achados serão discutidos a seguir.

A anemia é uma alteração hematológica que pode atingir, aproximadamente, 90% das crianças vivendo com HIV/aids no mundo (BELPERIO e RHEW, 2004). Assim, como o presente estudo, na revisão da literatura realizada por BELPERIO e RHEW (2004), os autores concluíram que existe uma associação significativa entre o uso da HAART e um aumento nas concentrações de hemoglobina, culminando em redução na incidência de anemia.

Cabe ressaltar que a anemia foi a doença indicativa de aids mais incidente no período pós-HAART. Sua incidência foi menor do que a descrita na revisão feita por CALIS et al. (2008), na qual os autores relataram valores entre 7 e 48 casos por 100 crianças-ano, com pontos de cortes de hemoglobina sérica variando de 8 a 11 g/dL. Uma justificativa para este fato é que o presente trabalho considerou como ponto de corte para anemia valores inferiores a 8,0 g/dL, baseado no critério para anemia em crianças infectadas pelo HIV utilizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2004).

Por sua vez, a candidíase oral foi a doença mais incidente na coorte pré-HAART. A queda observada na incidência desta doença, que passou de 18,6 para menos de 3 casos por 100 crianças-ano na era pós-HAART, condiz com estudos realizados com crianças vivendo com HIV/aids de Nova Jersey, nos Estados Unidos (FLANAGAN et al., 2000) e de outras partes do Brasil (MIZIARA, FILHO e WEBER, 2006; POMARICO et al., 2009; CERQUEIRA et al., 2010).

Entretanto, este resultado difere de um estudo multicêntrico norte-americano, que comparou a incidência de candidíase oral nos dois períodos de tratamento e não encontrou redução. Ressalva-se, porém, que o trabalho norte-americano partiu de uma incidência de 1,2 casos por 100 crianças-ano na era pré-HAART (GONA et al., 2006), valor muito menor do que o estimado pelo presente estudo na coorte pré-HAART.

Alterações cardiológicas são manifestações frequentes em crianças infectadas pelo HIV e tornam-se proeminentes nas fases clínico-imunológicas mais avançadas da síndrome e o mecanismo pelo qual o coração é lesado na aids ainda não está bem elucidado (DIÓGENES et al., 2005).

As incidências de cardiopatia, em ambas as coortes, estimadas pelo presente trabalho foram maiores do que a encontrada na literatura. No estudo de CHIAPPINI et al. (2007), os valores foram de 1,96 casos por 100 crianças-ano, no período pré-HAART e 0,06 casos por 100 crianças-ano, no período posterior ao advento da HAART. Tal fato pode estar relacionado a prática assistencial do ICr que prevê seguimento ecocardiográfico anual em todas as crianças, aumentando o número de casos diagnosticados.

Em adição, este estudo observou diminuição na incidência de cardiopatia, quando comparadas as coortes pré e pós-HAART. O mesmo foi evidenciado em crianças de outra coorte brasileira (HERDY et al., 2003) e também em crianças italianas (CHIAPPINI et al., 2007) e espanholas (GUILLÉN et al., 2009). Este achado sugere que existe um efeito benéfico da HAART na ocorrência de cardiopatias em crianças vivendo com HIV/aids, embora estudos de revisão tenham apontado que o uso de determinados antirretrovirais com efeito adverso aterogênico, em especial os IPs, pode elevar o risco de cardiopatia nesta população (BARBARO, FISHER e LIPSHULTZ, 2001; MILLER et al., 2008; SIBERRY, JOYNER e HUTTON, 2008).

A hepatoesplenomegalia é outro achado clínico comumente descrito em crianças vivendo com HIV/aids (FLORES, PALAFOX e DIES, 2000; VELASCO, VALENCIA, CORTÉS, 2000; SHAH, 2005; SINGH et al., 2008; BENÍTEZ, 2008). Embora seja um sinal inespecífico, é muito útil para a tomada de decisão na prática clínica (CHEARSKUL et al., 2002). A redução da sua incidência, após a introdução da HAART, foi outro resultado evidenciado por este trabalho. Esta ação positiva também foi encontrada por HERDY et al. (2003) em outra coorte de crianças brasileiras. Embora os autores não tenham comparado estatisticamente as incidências, observaram redução percentual de 22% entre os períodos pré e pós-HAART, corroborando as informações do presente estudo.

Em relação ao herpes zoster, este trabalho também mostrou que a introdução da HAART contribuiu para a queda na incidência da doença nas crianças vivendo com HIV/aids. O mesmo resultado foi descrito em crianças norte-americanas (DANKER et al., 2001; GONA et al., 2006; YLITALO et al., 2006; WOOD et al., 2007; LEVIN et al., 2009).

Outro fator que pode ter colaborado para a redução da incidência do herpes zoster foi a introdução da vacina contra varicela para crianças em âmbito nacional (BRASIL, 2002^b). Neste trabalho, a história de varicela prévia ou vacinação contra a doença eram desconhecidas, o mesmo acontecendo nos estudos norte-americanos de DANKER et al. (2001) e YLITALO et al. (2006). Entretanto, WOOD et al. (2008) observaram o declínio da doença em crianças com infecção anterior por varicela, o que reforça a ideia de que a HAART é o fator primário para a mudança na incidência do herpes zoster em crianças vivendo com HIV/aids.

No Brasil, a tuberculose pulmonar, cuja recrudescência foi provocada pela epidemia da aids (SOUMYA, 2010), é considerada uma doença indicativa de caráter moderado devido a sua alta prevalência em nosso meio, diferentemente da classificação americana (BRASIL, 2004). Ainda,

esta doença pode ser a manifestação inicial da aids, servindo como sentinela para a suspeita e investigação de infecção pelo HIV, mesmo tendo uma incidência menor em crianças do que nos adultos.

Este trabalho mostrou uma redução na incidência da tuberculose pulmonar em crianças vivendo com HIV/aids. Tal fato já havia sido observado em outra coorte de crianças brasileiras (CANDIANI et al., 2007) e também por um estudo multicêntrico com crianças espanholas (JENSEN et al., 2011).

A redução na incidência da tuberculose pulmonar pode ser reflexo da melhora na qualidade do acompanhamento clínico da população de crianças infectadas pelo HIV, que inclui o manejo de antirretrovirais e a recomendação de profilaxia para prevenção da tuberculose em tempo oportuno. Embora o presente estudo não tenha avaliado dados sobre profilaxia para prevenção da tuberculose, ZAR et al. (2007) demonstraram que esta foi uma medida efetiva no controle da doença em crianças sul-africanas infectadas pelo HIV, residentes de uma região com alta prevalência de tuberculose.

Dentre as doenças estudadas, a maior redução de incidência observada neste estudo diz respeito à de trombocitopenia, desordem inespecífica frequentemente descrita em populações vivendo com HIV/aids. A mesma evidência de queda foi descrita em coortes de crianças espanholas (GUILLÉN et al., 2010), a medida que houve aumento da disponibilização da HAART. Entretanto, a queda observada no presente trabalho foi mais acentuada (razão de incidências de 9,1 X 6,3 do estudo espanhol).

Esta alteração hematológica está associada à contagens de linfócito TCD4+ abaixo de 15% e ao alto grau de replicação viral, que pode interferir na produção e consumo de plaquetas (SCARADAVOU, 2002; BOULDOUYRE et al., 2009). BARBONI et al. (2010) também concluíram

que, na ausência de tratamento antirretroviral adequado, o desenvolvimento da trombocitopenia é favorecido.

Por outro lado, este trabalho não observou redução estatisticamente significativa na incidência de LIP, molusco contagioso e parotidite, quando foram comparadas as coortes pré e pós-HAART.

A LIP tem sido comumente observada em crianças infectadas pelo HIV, principalmente na população com mais de dois anos de idade. Clinicamente, esta doença se manifesta com quadro pulmonar de evolução crônica, frequentemente acompanhada de aumento de tecido linfóide em outros sítios, como linfonodos e parótida (GRAHAM, 2005). A etiologia desta pneumonia não é bem conhecida, podendo ser resultado da hiperreatividade imune ou infecção pulmonar primária pelo próprio HIV, vírus Epstein Barr ou ambos.

A observação de uma incidência de LIP estável nos dois períodos corrobora o resultado descrito por GUILLÉN et al. (2010) em crianças espanholas, que também não encontraram declínio na incidência da doença após a disponibilização da HAART para o uso em pediatria. Além disso, a incidência de LIP encontrada na coorte pós-HAART (1,6 casos por 100 crianças-dia) foi substancialmente superior à encontrada em um estudo norte-americano realizado por GONA et al. (2006) (0,09 casos por 100 crianças-dia). Isto pode ser um indício da existência de outros fatores que influenciam a ocorrência da doença em nosso meio, que precisariam ser mais profundamente investigados.

Da mesma forma, não houve redução na incidência de molusco contagioso entre os períodos pré e pós-HAART, assim como foi observado por CANDIANI et al. (2007) em uma outra coorte de crianças brasileiras. Além disso, as taxas observadas por CANDIANI et al. (2007) foram semelhantes às estimadas por este trabalho: no período pré-HAART a

incidência foi de 1,21 casos por 100 crianças-dia e no período pós-HAART de 0,31 casos por 100 crianças-dia.

O fato da incidência de parotidite ter se mantido estável entre os períodos analisados é corroborado por outro trabalho brasileiro, que também analisou crianças paulistanas infectadas pelo HIV (MIZIARA, FILHO e WEBER, 2006) e por um estudo com crianças de Moçambique (PERES et al., 2012). Por outro lado, dois estudos conduzidos com coortes de crianças cariocas encontraram queda na incidência desta doença (SOARES et al., 2004; PINHEIRO et al., 2009). Tal constatação é um exemplo de como a aids pode comportar-se de maneiras diferentes dentro de um país de contrastes sociais como o Brasil e características heterogêneas no que tange aos serviços de saúde a acesso aos mesmos.

Ainda em relação aos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado, observou-se um significativo prolongamento no tempo entre o início do acompanhamento no serviço e o aparecimento do primeiro episódio da doença, assim como mostrou o estudo norte-americano multicêntrico de NESHEIM et al. (2007). A probabilidade de estar livre da doença foi sempre superior nas crianças da coorte pós-HAART para anemia, candidíase oral, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, herpes zoster e trombocitopenia, reforçando o efeito benéfico na população infantil.

Em adição, não foi notada queda nas curvas de tempo livre de doença nos primeiros três meses para todas as doenças deste grupo, nas coortes pré e pós-HAART. Isto reforça a ideia de que a ocorrência das doenças foi devida a progressão da infecção pelo HIV e não consequente à síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (IRIS), e crianças infectadas pelo HIV estão sujeitas após o início da terapia antirretroviral (TSANG e SAMARANAYAKE, 2010). A IRIS tem sido associada à ocorrência de herpes zoster (PUTHANAKIT et al., 2006) e tuberculose pulmonar (ZAMPOLI, KILBORN e ELEY, 2007) nesta população.

Em relação à incidência global dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter grave, houve diferença estatisticamente significativa entre as duas coortes do presente estudo, que caiu de 12 para 3,9 casos por 100 crianças-ano. Este achado corrobora os resultados observados em estudos norte-americanos (GONA et al., 2006; NESHEIM et al., 2007) e os de outras pesquisas brasileiras (CANDIANI et al., 2007; RAMOS, 2011^b). No entanto, a taxa ao final do período estimada pelo presente trabalho ficou bem acima da encontrada pelos estudos norte-americanos. Na era pós-HAART, GONA et al. (2006) e NESHEIM et al. (2007) estimaram uma incidência de 2,6 e 1,1 casos por 100 crianças-ano, respectivamente.

Das 15 doenças indicativas de aids de caráter grave analisadas, três apresentaram redução estatisticamente significativa na incidência, a saber: candidíase grave, criptosporidíase e encefalopatia.

A candidíase grave foi a doença de caráter grave de maior incidência nas crianças da coorte pré-HAART, contrariando os resultados descritos em crianças norte-americanas (GONA et al., 2006; NESHEIM et al., 2007) e em outras coortes brasileiras (CANDIANI et al., 2007; RAMOS et al., 2011^b), que apontaram as infecções bacterianas graves como sendo as mais incidentes.

Em adição, a candidíase grave teve sua incidência reduzida entre os dois períodos. O mesmo resultado foi observado em coortes de crianças infectadas pelo HIV norte-americanas (GONA et al., 2006; NESHEIM et al., 2007; CDC, 2009) e de Belo Horizonte (CANDIANI et al., 2007). Todavia, uma pesquisa representativa da população infantil brasileira vivendo com HIV/aids não encontrou redução na incidência desta doença (RAMOS et al., 2011^b).

A criptosporidíase tem sido frequentemente encontrada em crianças com algum grau de imunocomprometimento (HUANG e WHITE, 2006) e, em

especial, em crianças com aids em estágio avançado (CHEN et al., 2002). Mais uma vez, a incidência estimada pelo presente estudo foi maior do que as observadas em crianças norte-americanas: 0,6 casos por 100 crianças-ano, segundo DANKER et al. (2001) e 0,2 casos por 100 crianças-ano, segundo NESHEIM et al. (2007). No entanto, o valor aqui encontrado foi semelhante ao encontrado por CANDIANI et al., 2006 que estimou 1,24 casos por 100 crianças-ano em crianças de Belo Horizonte.

A incidência da criptosporidíase foi a que teve maior redução no período pós-HAART, dentre as das doenças graves. Em outros locais, a exemplo dos Estados Unidos (NESHEIM et al., 2007), da Espanha (GUILLÉN et al., 2010) e de outro município brasileiro (CANDIANI et al., 2007; RAMOS et al., 2011^b), o mesmo foi observado após a disponibilização da HAART.

Outra doença relacionada ao HIV, descrita desde o início da epidemia em crianças, é a encefalopatia (EPSTEIN et al., 1985; BELMAN et al., 1985). Esta é uma das manifestações mais graves e características da infecção pelo HIV em crianças, indicando estágio avançado e pior prognóstico da síndrome (SUCCI, MACHADO e GOUVEA, 2007). As incidências para os períodos pré e pós-HAART aqui estimadas foram parecidas com as observadas pelo estudo norte-americano de base populacional de PATEL et al. (2009), que encontrou os valores de 2,2 e 0,2 casos de encefalopatia por 100 crianças-ano, respectivamente.

O efeito da HAART na redução da incidência desta doença neurológica aqui observado corrobora as conclusões de pesquisas realizadas com crianças de Madri (GUILLÉN et al., 2010) e norte-americanas (PATEL et al., 2009). Contudo, este resultado não foi observado em uma pesquisa com amostra representativa da população de crianças brasileiras vivendo com HIV/aids (RAMOS et al., 2011^b). Além da hipótese já anteriormente mencionada de que os contrastes sociais entre áreas

brasileiras e a heterogeneidade dos serviços de saúde poderiam influenciar no comportamento de determinadas doenças, outra suposição para explicar tal disparidade é a precisão dos dados. Os dados do presente trabalho são provenientes de crianças atendidas por uma equipe assistencial homogênea, a qual os pesquisadores tiveram acesso durante todo o tempo de estudo para discutir eventuais inconsistências de informações.

Por outro lado, as incidências de citomegalovirose, infecção bacteriana grave, micobacteriose (não tuberculosa), pneumocistose (por *P. jiroveci*), síndrome da emaciação e tuberculose extrapulmonar, permaneceram estáveis ao longo do período estudado. Provavelmente, tal constatação é resultado do pequeno número de casos observados, que pode ter prejudicado a análise, uma vez que estas são doenças menos frequentes e costumam ocorrer nos estágios avançados da aids. À exceção da infecção bacteriana grave, todas as razões de incidência foram superiores a um, entretanto, sem significância estatística.

A citomegalovirose é uma doença comum, geralmente assintomática e adquirida durante a infância e adolescência na população geral (PASS, 1985), porém pode manifestar sinais de gravidade quando acomete crianças com algum grau de comprometimento do sistema imunológico.

Na pesquisa de NESHEIM et al. (2007) com crianças norte-americanas infectadas pelo HIV por transmissão vertical, a incidência de citomegalovirose não-ocular diminuiu, de forma estatisticamente significativa, de 1,4 para 0,1 casos por 100 crianças-ano. Em contraste, na presente amostra estudada, não houve redução da na incidência desta doença, que foi considerada como o acometimento de qualquer local, exceto fígado, baço ou linfonodos, em crianças maiores de um mês de idade, pelo citomegalovirus. Similarmente a este estudo, outros trabalhos brasileiros também não observaram redução nas taxas de incidência (CANDIANI et al.,

2007; RAMOS et al., 2011), o que pode ser um reflexo da alta prevalência de citomegalovirose em nosso meio (MUSSI-PINHATA et al. , 1998).

A infecção bacteriana grave foi outro grupo de doenças em que não foi notada redução na incidência. Durante o período que antecedeu a HAART, estas eram as doenças mais comumente diagnosticadas em crianças vivendo com HIV/aids nos Estados Unidos (DANKER et al., 2005). Com a ampla disponibilização da HAART, a incidência deste grupo de infecções foi consideravelmente reduzida naquele país (NACHMAN et al., 2005; GONA et al., 2006; NESHEIM et al., 2007).

Tal fato não foi evidenciado por este estudo, contrariando os resultados de trabalhos prévios com coortes de crianças brasileiras (CANDIANI et al., 2007; RAMOS et al., 2011). Entretanto, cabe notar que a incidência de infecção bacteriana grave aqui estimada para o período pós-HAART foi inferior à encontrada pelo trabalho de CANDIANI et al. (2007) (1,5 X 11,9 casos por 100 crianças-ano) e superior a descrita por NESHEIM et al. (2007) (1,5 X 0,2 casos por 100 crianças-ano). Em adição, o presente trabalho não considerou se a criança fez uso prévio de imunoglobulina como profilaxia, o que pode ter interferido no resultado.

Considera-se que a ocorrência de micobacteriose, doença causada por múltiplas espécies de micobactérias não tuberculosas, conhecidas como *Mycobacterium avium complex*, é sinal de deterioração do sistema imunológico pelo HIV e aumenta conforme a idade (MATO e VAN DYKE, 2002). As incidências desta doença aqui estimadas foram menores do que as descritas por outros estudos estrangeiros, cujos valores estimados variaram de 1,3 a 3,6 casos por 100 crianças-ano, no período pré-HAART, e de 0,1 a 0,3 casos por 100 crianças-ano, no período pós-HAART (GONA et al., 2006; NESHEIM et al., 2007; JENSEN et al., 2011). A redução na incidência desta doença após a introdução da HAART, em crianças vivendo com HIV/aids, é descrita por estudos norte-americanos (GONA et al., 2006;

NESHEIM et al., 2007) e espanhol (JENSEN et al., 2011). Contudo, o presente trabalho não mostrou queda estatisticamente significativa entre os dois períodos. Tal achado esta em concordância com outro estudo brasileiro, que também não mostrou redução na incidência de micobacteriose (RAMOS et al., 2011^b). Mais uma vez, o padrão de ocorrência das doenças relacionadas à aids em crianças brasileiras diverge do padrão encontrado em crianças americanas.

A pneumocistose, pneumonia causada pela *Pneumocystis jiroveci*, (anteriormente denominada *Pneumocystis carinii*), acomete, quase que exclusivamente, indivíduos com comprometimento do sistema imunológico (MORRIS et al., 2004), sendo importante causa de morte em crianças vivendo com HIV/aids no primeiro ano de vida (WILLIAMS et al., 2001).

A disponibilização de antirretrovirais, principalmente a HAART, para o tratamento desta população, somada à introdução da profilaxia para doença, reduziu a ocorrência da pneumocistose ao longo da epidemia em crianças norte-americanas (DANKER et al., 2001; GONA et al., 2006; NESHEIM et al., 2007) e brasileiras (CANDIANI et al., 2007; RAMOS et al., 2011). Apesar do presente estudo ter encontrado redução de 1,2 para 0,3 casos por 100 crianças-ano, esta não foi uma diminuição estatisticamente significativa. A falta de significância estatística, provavelmente, aconteceu devido ao reduzido número de casos observados.

Este trabalho ainda mostrou que a síndrome da emaciação continua acometendo crianças vivendo com HIV/aids na era pós-HAART de maneira semelhante ao período que antecedeu o advento da HAART. A despeito deste resultado ser reforçado por outro estudo brasileiro (RAMOS et al., 2011^b), uma queda substancial na incidência deste distúrbio nutricional foi observada em uma coorte de crianças madrilenas conforme o aumento do uso de HAART (GUILLÉN et al., 2010). Tal achado sugere que as condições

clínicas de base das crianças atendidas pelo ICr podem ter contribuído para a ocorrência da síndrome da emaciação, mesmo na presença da HAART.

Ao contrário do observado em relação à tuberculose pulmonar, este trabalho não detectou redução na incidência da tuberculose extrapulmonar. O mesmo resultado tem sido observado nos Estados Unidos (NESHEIM et al., 2007; PETO et al., 2009; HARRIS et al., 2010). É provável que a epidemiologia determinante da tuberculose extrapulmonar seja diferente e interaja de maneira distinta com os antirretrovirais, quando comparada a tuberculose pulmonar.

Ao mesmo tempo, as incidências de tuberculose extrapulmonar estimadas para as coortes pré e pós-HAART foram semelhantes à incidência de 0,4 casos por 100 crianças-ano relatada por um estudo multicêntrico norte-americano (DANKER et al., 2001).

Não foi possível calcular a razão de incidências de seis doenças devido ao número reduzido de observações em ambas as coortes, a saber: criptococose extrapulmonar, herpes simples grave, linfoma, salmonelose, sarcoma de Kaposi e toxoplasmose. Tal fato impossibilitou a discussão sobre a efetividade da HAART e a ocorrência deste grupo de doenças.

Ainda em relação às doenças indicativas de aids de caráter grave, foi detectada diferença no tempo entre a admissão das crianças no ICr e o aparecimento do primeiro episódio da doença, apenas para candidíase grave e criptosporidíase. A diferença foi mais evidente a partir do quarto ano para a candidíase grave e a partir do segundo ano para criptosporidíase. Em ambas as situações, a probabilidade de estar livre de doença foi sempre superior nas crianças da coorte pós-HAART quando comparadas às crianças da coorte pré-HAART.

Além disso, assim como aconteceu com os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve e moderado, não houve queda das curvas nos primeiros três meses para todas as doenças graves, em ambas as coortes. Tal achado poderia indicar que as manifestações dos eventos estariam relacionadas à IRIS, fato que tem sido descrito em relação a ocorrência de criptococose, micobacteriose, pneumocistose e tuberculose extrapulmonar em crianças infectadas pelo HIV (LORTHOLARY et al., 2005; STEENHOFF et al., 2006; RATNAM et al., 2006; ZAMPOLI, KILBORN e ELEY, 2007).

O presente trabalho também estudou sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve, moderado e grave sob o ponto de vista da recorrência de episódios, tema frequente no contexto da vida de crianças vivendo com HIV/aids e pouco abordado pela literatura.

A candidíase oral e a anemia foram os agravos mais recorrentes nas coortes pré e pós-HAART, reforçando a importância clínica destes dois agravos em crianças vivendo com HIV/aids.

A maioria das doenças de caráter grave não apresentou padrão de repetição, o que impediu uma análise mais aprofundada deste grupo de doenças. Este resultado era esperado, uma vez que estes são eventos mais raros, de pior prognóstico clínico e que refletem o estágio avançado da síndrome.

Dentre todos os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids estudados, somente a candidíase oral teve uma redução estatisticamente significativa na recorrência de episódios entre os dois períodos, mostrando o efeito benéfico que a HAART exerce também na recorrência dos eventos.

Apesar de não ter sido o caso do presente trabalho, LEVIN et al. (2009) observaram que a HAART contribuiu substancialmente para a

diminuição na recorrência de herpes zoster em crianças norte-americanas e porto-riquenhas infectadas pelo HIV.

Desta forma, este estudo reforça o fato de que, apesar do advento da HAART e os avanços no manejo clínico terem contribuíram de maneira indiscutível para a redução da incidência dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids em crianças vivendo com HIV/aids, esta população ainda continua sendo acometida por vários episódios destes eventos ao longo do curso da infecção (YLITALO et al., 2006; PINHEIRO et al., 2009).

5.3 Fatores associados ao tempo livre de candidíase oral

A candidíase é a infecção oral mais incidente em crianças vivendo com HIV/aids. Tem um significado clínico importante, visto que esta é uma doença que funciona como um indicador de prognóstico da infecção pelo HIV, além de ser uma sinalizadora da não efetividade do tratamento antirretroviral (VASELIU et al., 2005; ALVES et al., 2009; CEPEDA et al., 2010).

No presente estudo, a investigação dos fatores associados ao tempo livre de candidíase oral revelou que os preditores independentes para a doença foram: imunodepressão moderada ou grave, anemia, desnutrição e internação. Em contraste, o uso da terapia antirretroviral, seja ela monoterapia, terapia dupla ou terapia tripla/HAART, mostrou-se como fator de proteção independente.

A sobrevida livre de doença está intimamente ligada ao grau de imunodepressão da criança e o risco aumentou conforme o agravamento da alteração imunológica. Esta associação tem sido descrita em coortes de

crianças norte-americanas (CHIOU et al., 2000; YLITALO et al., 2006) e brasileiras (FONSECA, CARDOSO e POMARICO, 2000).

Entretanto, pesquisadores afirmam que as defesas contra a *Candida* podem ser comprometidas pelo HIV antes mesmo da queda dos níveis de linfócito TCD4+ (REPENTIGNY et al., 2004; LEAO et al., 2009), o que explicaria o aparecimento da doença também em indivíduos infectados pelo HIV, com contagens de células de defesa dentro dos parâmetros de normalidade.

O presente estudo também apontou a anemia como um fator preditor de candidíase oral e o tempo livre de doença foi maior nas crianças que não apresentaram anemia. Apesar de raros trabalhos abordarem esta questão, na revisão feita por FARAH, ASHMAN e CHALLACOMBE (2000), os autores concluíram que algumas apresentações clínicas de candidíase oral, especialmente a mucocutânea e a angular, podem estar associadas à anemia.

Além da carência de ferro, principal causa da anemia infantil em nosso meio, outros distúrbios nutricionais têm sido implicados na ocorrência de candidíase oral em crianças vivendo com HIV/aids. A desnutrição esteve associada ao tempo livre de candidíase oral e este tempo foi menor nas crianças desnutridas. Neste sentido, AKAPAN et al. (2000) concluíram que a desnutrição é um fator de risco sistêmico para o desenvolvimento da doença na população geral.

Outro fator aqui analisado foi internação hospitalar, tomada como uma variável *proxy* das doenças graves às quais crianças infectadas pelo HIV estão sujeitas. A internação hospitalar é um processo crítico e frequente em crianças vivendo com HIV/aids, seja pelo agravamento da situação clínica ou pelo estado social (MARQUES et al., 2007; VIJAYAN et al., 2009).

Em que pese os resultados da presente pesquisa, foi encontrada associação entre o processo de hospitalização e a sobrevida livre de candidíase oral, independentemente da causa determinante, sendo o tempo livre de doença maior em crianças não internadas.

O presente estudo também demonstrou o efeito benéfico dos antirretrovirais, especialmente da HAART, na prevenção do surgimento da candidíase oral, o que já havia sido notado em crianças brasileiras (CERQUEIRA et al., 2010). Em adição, observou-se que o tempo livre de candidíase oral foi aumentando à medida que foram sendo adicionadas novas drogas ao esquema antirretroviral recebido pelas crianças. Estes mesmos resultados foram descritos por CASSONE et al. (2002), que conduziram um trabalho sobre candidíase oral em crianças romanas vivendo com HIV/aids, e por RWENYONYI et al. (2011), que fizeram o mesmo com uma coorte de Uganda. Estes achados corroboram a hipótese de que os antirretrovirais, além de reestabelecer a competência imunológica sistêmica, atuariam melhorando a resposta imunológica da mucosa oral contra o fungo. Isto justificaria as situações onde a resolução do quadro de candidíase oral antecede o reestabelecimento dos parâmetros normais de linfócitos TCD4+, descritas por (BEKTIC et al., 2001).

Este estudo não encontrou associação entre sexo e sobrevida livre de candidíase oral em crianças vivendo com HIV/aids. Em concordância, este mesmo resultado foi observado em uma coorte de crianças norte-americanas (YLITALO et al., 2006).

Também não foi demonstrada associação entre a faixa etária das crianças e a sobrevida livre de candidíase oral. YLITALO et al. (2006) descreveram achado semelhante em crianças norte-americanas.

Devido a uma prevalência próxima a 100% de crianças com carga viral detectável, este estudo não conseguiu analisar a relação entre esta

variável e o risco de desenvolver candidíase oral. Apesar disso, a revisão de LEAO et al. (2009) conclui que altas cargas virais estão associadas ao comprometimento da saúde bucal da população pediátrica vivendo com HIV/aids. Tal fato foi recentemente mostrado em outra pesquisa com crianças de São Paulo, na faixa etária de 10 a 15 anos (MASSARENTE et al., 2011).

O presente trabalho não avaliou o uso prévio de antibióticos e/ou corticoides e o aparecimento da candidíase oral. Estes grupos de medicamentos têm sido descritos como fatores de risco para a candidíase oral, por alterarem a flora local, criando um ambiente propício para a infecção pelo fungo (FARAH, ASHMAN e CHALLACOMBE, 2000).

O atual contexto de cronicidade da infecção pelo HIV e o surgimento contínuo de novos antirretrovirais, somados à possibilidade de resistência viral e ao aumento dos efeitos adversos induzidos pelo uso prolongado dos mesmos, tornam a abordagem terapêutica desta população cada vez mais complexa. Estudos periódicos, da natureza do presente trabalho podem embasar consensos de manejo clínico e colaborar para a elaboração de políticas públicas específicas para crianças vivendo com HIV/aids.

Desta forma, este estudo trouxe informações atuais para a saúde pública e para a prática clínica, dentro do que se pretendia e se podia realizar. Mais uma vez, foi reafirmado o efeito concreto e benéfico da HAART em crianças vivendo com HIV/aids.

Espera-se que, em um futuro próximo, outros resultados positivos possam ser observados, à medida que novas drogas antirretrovirais sejam desenvolvidas e incluídas no tratamento desta população no Brasil e no mundo.

6. CONCLUSÕES

- 6.1 Houve redução estatisticamente significativa nas incidências globais dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids, nas coortes pré e pós-HAART (de 30,3 para 9,3 casos por 100 crianças-ano).
- 6.2 Houve redução estatisticamente significativa nas incidências dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter leve ou moderado, nas coortes pré e pós-HAART (de 29,6 para 8,4 casos por 100 crianças-ano). Especificamente, tiveram redução estatisticamente significativa em suas incidências os seguintes eventos: anemia, candidíase oral, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, herpes zoster, tuberculose pulmonar e trombocitopenia.
- 6.3 Houve redução estatisticamente significativa nas incidências dos sinais, sintomas e doenças indicativos de aids de caráter grave, nas coortes pré e pós-HAART (de 12 para 3,9 casos por 100 crianças-ano). Especificamente, tiveram redução estatisticamente significativa em suas incidências as seguintes doenças: candidíase grave, criptosporidíase e encefalopatia.
- 6.4 A anemia e a candidíase oral foram os agravos mais recorrentes em ambas as coortes, pré e pós-HAART. Houve redução estatisticamente significativa somente para a recorrência de candidíase oral, (de 18,8% para 6,3%), dentre todos os sinais, sintomas e doenças indicativos de aids estudados.
- 6.5 Os fatores de risco associados ao tempo livre de candidíase oral foram: imunodepressão moderada ou grave, anemia, desnutrição e internação e os fatores de proteção associados ao tempo livre de candidíase oral foi o uso de terapia antirretroviral (monoterapia, terapia dupla ou terapia tripla/HAART).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akapan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgr Med J*. 2002;78:455-9.

Alarcon JO, Freimanis-Hance L, Krauss M, Reyes MF, Cardoso CAA, Pinhata MM, et al. Opportunistic and other infections in HIV-infected children in Latin America compared to a similar cohort in the United States. *AIDS Res and Human Retroviruses*. 2011;27(00):1-7.

Alves FBT, Czulniak GD, Dal'Maso AMS, Shimizu KH, Verri MA. Lesões estomatológicas em crianças HIV positivas e suas implicações clínicas. *Arq Odontol*. 2009;45(4):191-198.

Amador VR, Pedraza LE, Madero JS, Ramirez LS, Ramírez IG, Saavedra GA, et al. Oral clinical markers and viral load in a prospective cohort of Mexican HIV-infected patients. *AIDS*. 2001;15(14):1910-1.

Ammann AJ. Is there an Acquired Immune Deficiency Syndrome in infants and children? *Pediatrics*. 1983;72:430-432.

Ammann AJ, Wara DW, Dritz S, Cowan MJ, Weintrub P, Goldman H, et al. Acquired Immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet*. 1983;321(8331):956-958.

Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study (and commentary). *Ann Statistics*. 1982;4:1100 –1124.

Auger I, Thomas P, de Grutola V. Incubation periods for paediatric AIDS patients. *Nature*. 1988;336: 575-7.

Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:115-124.

Barboni G, Candi M, Bayon M, Balbaryski J, Gaddi E. Prevalencia de trombocitopenia en niños con HIV/SIDA. *Medicina (Buenos Aires)*. 2010;70: 421-426.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868-71.

Bektic J, Lell CP, Fuchs A, Stoiber H, Speth C, Lass-Flörl C, et al. HIV protease inhibitors attenuate adherence of *Candida albicans* to epithelial cells in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;31:65–71.

Belman AL, Ulmann MH, Horoupian D, Novick B, Spiro AJ, Rubinstein A, et al. Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol*. 1985;18:560–566.

Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;5:116(suppl 7A):27-43.

Benítez, CAV. Digestive, hepatic, and nutritional manifestations in latin american children with HIV/AIDS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(suppl1):24-26.

Blanche S, Tardieu M, Duliege A, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child.* 1990;144:1210-1215.

Boucher FD, Modlin JF, Weller S, Ruff A, Mirochnick M, Pelton S, et al. Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. *J Ped.* 1993;122:1137-1147.

Bouldouyre M, Charreau I, Marchou B, Tangre P, Katlama C, Morlat P, et al. Incidence and risk of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-Window Trial. *J Acq Immune Defic Syndr.* 2009;52: 521-37.

Brasil. Portaria no 542/1986. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de Dezembro de 1986, Seção 1.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Programa Nacional de Controle de DST e AIDS. Revisão da definição nacional de caso de AIDS em crianças, Brasil, 1994. Brasília; 1994.

Brasil. Legislação Brasileira de DST e AIDS. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Brasília; 1996^a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de condutas terapêuticas em HIV/AIDS - 1996. Brasília; 1996^b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de projetos Especiais em Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Consenso sobre terapia anti-retroviral para crianças infectadas pelo HIV - 1997. Brasília; 1997.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Consenso sobre terapia antirretroviral para crianças infectadas pelo HIV - 1997. Brasília, Brasil: 1997. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças - 1998. Brasília; 1998.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças - 1999. Brasília; 1999.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças - 2000. Brasília; 2000^a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos menores de 13 anos, para fins de vigilância epidemiológica, Brasil, 2000. Brasília; 2000^b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças - 2001. Brasília; 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças - 2002. Brasília; 2002^a.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV. Brasília; 2002^b.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças - 2004. Brasília; 2004^a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças, Brasil, 2004. Brasília; 2004^b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria. Brasília; 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria. Brasília; 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília; 2009^a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Terapia Antirretroviral em

Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV: manual de bolso. Brasília; 2009^b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico AIDS/DST. Brasília; 2010.

Bustamante-Teixeira, MT, Faerstein, E, Latorre, MRDO. Técnicas de análise de sobrevida. Cad Saude Publica. 2002;18 (3):579-594.

Calis JC, van Hensbroek MB, de Haan RJ, Moons P, Brabin BJ, Bates I. HIV-associated anemia in children: a systematic review from a global perspective. AIDS. 2008;22(10):1099-112.

Campo J, Del Romero J, Castilla J, Garcia S, Rodriguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. J Oral Path Med. 2002;31:5-10.

Candiani TMS, Pinto J, Cardoso, CAA, Carvalho IR, Dias AC, Carneiro M, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of oportunist infection, hospitalization and mortality among children and adolescents living with HIV/Aids in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. Cad Saude Publica. 2007;23 (supl 3): 414-423.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT. Análise de sobrevida – Teoria e aplicações em saúde. Rio de Janeiro; 2005.

Cassone A, Tacconelli E, De Bernardis F, Tumbarello M, Torosantucci A, Chiani P, et al. Antiretroviral therapy with protease inhibitors has an early, immune reconstitution-independent beneficial effect on *Candida* virulence and oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected subjects. J Infect Dis. 2002;185:188–195.

Castro MSM, Carvalho MS, Travassos C. Factors associated with readmission to a general hospital in Brazil. Cad Saude Publica. 2005;21(4):1186-1200.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR. 1981^a;30(21):1-3.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California. MMWR. 1981^b;30(25):305-8.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Possible transfusion-associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – California. MMWR. 1982^a;31(48):652-654.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants – New York, New Jersey, California. *MMWR*. 1982^b;31(49):665-667.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Current trends classification system for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR*. 1987;36(15):225-236.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system of human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*. 1994;43(12):1-10.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infection among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR*. 2009;58(11):30-5.

Cepeda LAG, Sánchez AD, Ruz NP, Hernández RM, Díaz RV, Medina AMV, et al. Oral lesions in HIV+/AIDS adolescents perinatally infected undergoing HAART. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15 (4):545-50.

Cerqueira DF, Portela MB, Pomarico L, de Araújo Soares RM, de Souza IP, Castro GF. Oral Candida colonization and its relation with predisposing factors in HIV-infected children and their uninfected siblings in Brazil: the era of highly active antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(2):188-94.

Challacombe SJ, Naglik JR. The effects of HIV infection on oral mucosa immunity. *Adv Dental Res*. 2006;19:29-35.

Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, et al. Survival, disease manifestation and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Pediatrics*. 2002;110(2):25.

Chen XM, Keithly JS, Paya CV, et al. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1723–31.

Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Gattinara GC, et al. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *AIDS*. 2007;21:1607–1615.

Chiou CC, Groll AH, Gonzalez CE, Callender D, Venzon D, Pizzo PA, et al. Esophageal candidiasis in pediatric acquired immunodeficiency syndrome: clinical manifestation and risk factors. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:729-734.

Ciaranello AL, Chang Y, Margulis AV, Bernstein A, Bassett IV, Losina E, et al. Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;49: 1915-1927.

Cleves, M. How do I analysis of multiple failure-time data using Stata?. Stata FAQ: analysis of multiple failure-time survival data - update July 2009. Disponível em: <http://www.stata.com/support/faqs/stat/stmfail.html>. Acessado em setembro de 2010.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O`Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New Engl J Med*. 1994;331(18): 1173-80.

Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J AIDS*. 2002;29(5):484-94.

Costa EMB, Santos AL, Cardoso AS, Portela MB, Abreu CM, Alviano CS, et al. Heterogeneity of metallo and serine extracellular proteinases in oral clinical isolates of *Candida albicans* in HIV-positive and healthy children from Rio de Janeiro, Brazil. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;38(2):173–80.

Danker WM, Lindsey JC, Levin MJ. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(1):40-8.

De Martino M. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. *Lancet*. 1994;343: 191-5.

Diógenes MSB, Succi RCM, Machado DM, Moisés VA, Novo NF, Carvalho AC. Estudo cardiológico longitudinal em crianças expostas ao vírus da imunodeficiência humana tipo 1 por via perinatal. *Arq Bras Cardiologia*. 2005;85(4):233-240.

Donaldson MG, Sobolev B, Cook WL, Janssen PA, Khan KM. Analysis of recurrent events: a systematic review of randomised controlled trials of interventions to prevent falls. *Age and Ageing*. 2009;38: 151–155.

EC-Clearinghouse and WHO. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and World Health Organization collaborating centre on oral manifestations of the human immunodeficiency virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med*. 1993;22:289-91.

Englund JA, Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Petrie B, Fowler MG, et al.; AIDS Clinical Trials Group 152 Study Team. Zidovudine, didanosine or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med*. 1997;336:1704-12.

Epstein LG, Sharer LR, Joshi VV, Fojas MM, Koenigsberger MR, Oleske JM. Progressive encephalopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol.* 1985;17:488–496.

Essajee SM, Kim M, Gonzales C, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, et al. Immunologic and virologic responses to HAART in severely immunocompromised HIV-1 infected children. *AIDS.* 1999;13:2523-32.

Ewings FM, Bhaskaran K, McLean K, Hawkins D, Fisher M, Fidler S, et al. UK Register of HIV Seroconverters. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS.* 2008;22(1):89-95.

Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. *Clin Dermatol.* 2000;18:553-563.

Flanagan MA, Barash A, Koenigsberg SR, Fine D, Houpt M. Prevalence of oral soft tissue lesions in HIV-infected minority children treated with highly active antiretroviral therapies. *Pediatr Dent.* 2000;22:287-291.

Finkelstein DM, Schoenfeld DA, Stamenovic E. Analysis of multiple failure time data from an Aids clinical trial. *Stat Med.* 1997;16:951-961.

Flores JF, Palafox HE, Dies P. Hallazgos por imagen en los pacientes con VIH tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Anal Radiol Mex.* 2007;1:3–11.

Fonseca MGP, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cad Sau Publica.* 2007; 23(Suppl 3): 333-344.

Fonseca R, Cardoso AS, Pomarico I. Frequency of oral manifestations in children infected with human immunodeficiency virus. *Quintessence Int.* 2000;31(6):419-22.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science.* 1984;224:500-3.

Gibb DM. A randomized trial evaluating three NRTI regimens with and without nelfinavir in HIV-infected children: 48 week follow-up from the Penta 5 trial. *AIDS.* 2000;14 (suppl 4):58.

Gibb DM, Newberry A, Klein N, Rossi A, Grosch-Woener I, Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1 infected children. *Lancet.* 2000; 355:1331-2.

Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009;23:597-604.

Golub JE, Durovni B, King BS, Cavalacante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. 2008;(18):2527-2533.

Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Dankner WM, Chernoff MC, Nachman SA, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*. 2006;296(3):292-300.

Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR 3rd, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2001; 345:1522-8.

Graham SM. Non-tuberculosis opportunistic infections and other lung diseases in HIV-infected infants and children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(6):592-602.

Gray L, Newell ML, Thorne C, Peckham C, Levy J. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*. 2001;108: 116-22.

Greenspan JS. Sentinels and signposts: the epidemiology and significance of the oral manifestations of HIV disease. *Oral Disease*. 1997;3(suppl 1):s13-17.

Guillén S, García San Miguel L, Resino S, Bellón JM, González I, Jiménez de Ory S, et al. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med*. 2010;11(4):245-52.

Harris TG, Li J, Hanna DB, Munsiff SS. Changing sociodemographic and clinical characteristics of tuberculosis among HIV-Infected patients, New York City, 1992-2005. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(11):1524-1531.

Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Med*. 2010;61:169-85.

Herdy GVH, Pinto CAM, Lopes VGS, Ribeiro RP, Gomes IM, Tchou HY, et al. Study of the cardiac alterations in HIV-infected children consequent to the antiretroviral therapy. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80(3):316-20.

Hoyos Sp, del Amo J, Muga R, del Romero J, García de Olalla P, Guerrero R, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish

cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS*. 2003;17(3):353-9.

Huang DB, White AC. An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006; 5:291–314.

Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998; 12 (suppl A):157-63.

Jensen J, Alvaro-Meca A, Micheloud D, Díaz A, Resino S. Reduction in mycobacterial disease among Human Immunodeficiency Virus-infected children in the Highly Active Antiretroviral Therapy era (1997-2008). *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Oct 19 [Epub ahead of print].

James MM, Wang L, Musoke P, Donnell D, Fogel J, Towler WI, et al. Association of HIV diversity and survival in HIV-infected Ugandan infants. *PLoS One*. 2011;6(4):e18642.

Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menson E, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*. 2007;45:918-924.

Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Abrams EJ, Carter RJ, Farley J, et al. Mortality trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986–2004). *Clin Infect Dis* 2011; 53(15):1024-1034.

Kleinbaum DG. *Survival Analysis: a self-learning text*. New York; 1995.

Leao JC, Ribeiro CMB, Carvalho AAT, Frezzini C, Porter S. Oral complications of HIV disease. *Clinics*. 2009;64(5):459-70.

Levin MJ, Anderson JP, Seage III GR, Williams PL. Short-term and long-term effects of Highly Active Antiretroviral Therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;1; 50(2): 182–191.

Li GH, Lagakos SW. Use of the Wei, Lin and Weissfeld method for the analysis of a recurring and a terminating event. *Stat Med*. 1997;16:925-940.

Lortholary O, Fontanet A, Memain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV associated cryptococcosis in France. *AIDS*. 2005;19:1043–9.

Luzuriaga K, Byron Y, Krogsted I, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in

infants with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1997;336:1343-1349.

Mahe C, Chevret S. Estimation of the treatment effect in a clinical trial when recurrent events define the endpoint. *Stat Med*. 1999; 18:1821-1829.

Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *Jof Oral Pathol Med*. 1999;28(4):173-7.

Marques AR, Masur H. Manifestações clínicas. In: Veronesi R, Focaccia R, Lomar AV. *Retrovíroses humanas*. São Paulo; 2000. p123-128.

Marques HHS, Yamamoto M. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS): relato de um caso com acometimento neurológico em criança hemofílica. *Pediatria*. 1987;9:36-39.

Marques HHS, Couttolenc BF, Latorre MRDO, Aquino MZ, Aveiro MIG, Pluciennik AMA. Costs of care provided in a university hospital for children exposed to or infected with the HIV/AIDS. *Cad Sau Publica*. 2007;23(sup 3):402-413.

Massarente DB, Domaneschi C, Marques HHS, Andrade SB, Goursand D, Antunes JLF. Oral health-related quality of life of paediatric patients with AIDS. 2011; 11:2-7.

Matida LH, Marcopito LF, Succi RC, Marques HH, Della Negra M, Grangeiro A, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:419-23.

Matida LH, Ramos NA, Moncau JEC, Marcopito LF, Marques HHS, Succi RCM, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Sau Publica*. 2007; 23(sup 3):435-444.

Matida LH, Ramos AN, Heukelbach J, Hearst N. Continuing improvement in survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(10):920-922.

Matida LH, Ramos NA, Heukelbach J, Sañudo A, Succi RCM, Marques HHS, Negra MD. Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999-2002. *Cad Sau Publica*. 2011; 27(sup 1):93-103.

Mato SP, van Dyke RB. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin Respir Infect*. 2002;17:33-46.

Melo EB, Bruni AT, Ferreira MMC. Inibidores da hiv-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. *Quim Nova*. 2006; 29(3):555-562.

Miller TL, Orav EJ, Lipshultz SE, Arheart KL, Duggan C, Weinberg GA, et al. Risk factors for cardiovascular disease in human immunodeficiency virus-1 infected children. *J Pediatr*. 2008;153:491-7.

Miziara ID, Filho BC, Weber R. Oral lesions in Brazilian HIV-infected children undergoing HAART. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1089-1096.

Mocroft A, GillMJ, Davidson W, Phillips AN. Are there genderdifferences in startingprotease inibitors HAART, and disease progresiondespite equal acces to care? *J AcquirImmune Defic Syndr*. 2000;24:475-82.

Mofenson LM. Current insights regarding vertical transmission. In: Pizzo AP, Wilferts CM. *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. Baltimore; 1994. p.190-1.

Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Dyke RV, Wilfert C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(suppl 1):1-84.

Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Ann Intern Med*. 1982; 96: 714-7.

Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1998;132(2):285-90.

Naidoo S, Chikte U. Oro-facial manifestations in paediatric HIV: a comparative study of institutionalized and hospital outpatients. *Oral Dis*. 2004;10(1):13-8.

Nachman S, Gona P, Dankner W, Weinberg A, Yogev R, Gershon A, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics*. 2005;115:e488-94.

Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics*. 2007;120(1):100-9.

Nittayananta W, Chanowanna N, Sripatanakul S, Winn T. Risk factors associated with oral lesions in HIV infected heterosexual people and intravenous drug users in Thailand. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:224-30.

Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. *Health Aff (Millwood).* 2009;28(4):1103-1113.

Oakes D. Frailty models for multiple event times. In: Klein JP, Goel PK. *Survival analysis, state of the art.* Netherlands; 1992.

Odds FC. *Candida and candidiasis.* London; 1988.

Palladino C, Bellon JM, Jarrin I, Gurbindo MD, De Jose MI, Ramos JT, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV type 1-infected children: 1980-2006. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25:1091-1097.

Pass RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 1985; 152:243-8.

Passarelli C. As patentes e os remedios contra a AIDS no Brasil: uma conologia. *ABIA.* 2001;46:8-9.

Patel K, Hernan MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Van Dyke RB, et al. Long-term effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:507-15.

Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage III GR, et al. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS.* 2009;10; 23(14): 1893-1901.

Patton LL, McKaig RG, Eron JJ Jr, Lawrence HP, Strauss RP. Oral hairy leukoplakia and oral candidiasis as predictors of HIV viral load. *AIDS.* 1999; 13(15):2174-6.

PENTA. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS.* 1998;12:151-60.

Peres SHCS, Mapengo MAA, Grec PGM, Marsicano JA, Peres ACS, Peres AS. Oral manifestations in HIV children in Mozambique. *Cien Sau Colet.* 2012;17(1):55-60.

Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1350–7.

Pinheiro RS, França TT, Ribeiro CM, Leão JC, de Souza IP, Castro GF. Oral manifestations in human immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(8):613-22.

Pomarico L, Cerqueira DF, de Araujo Soares RM, de Souza IP, de Araujo Castro GF et al. Associations among the use of highly active antiretroviral therapy, oral candidiasis, oral *Candida* species and salivary immunoglobulin A in HIV-infected children. *Oral Sur, Oral Medi, Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod*. 2009;108(2):203-10.

Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, He W, Van der Horst C, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med*. 1995; 332:700-7005.

Prendergast A, Williams GT, Jeena P, Burchett S, Goulder P. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet*. 2007;370:68-80.

Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of the multivariate failure time data. *Biometrika*. 1981; 68:373–379.

Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:53–8.

Ramos AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. AIDS in Brazilian children: history, surveillance, antiretroviral therapy, and epidemiologic transition, 1984–2008. *AIDS Patient Care STDS*. 2011^a;25(4):245-255.

Ramos AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. Mortality in Brazilian children with HIV/AIDS: the role of non-AIDS-related conditions after Highly Active Antiretroviral Therapy introduction. *AIDS Patient Care STDS*. 2011^b;25:1-6.

Ranganathan K, Helmalatha R. Oral lesions in HIV infection in developing countries: an overview. *Adv Dental Res*. 2006;9:63-68.

Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*. 2006;42:418–27.

- Repentigny L, Lewandowski D, Jolicoeur P. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):729–759.
- Romanelli RMC, Pinto JA, Melo LJ, Vasconcelos MA, Pereira RM. Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. *J Pediatr.* 2006;82(4):260-265.
- Rwonyonyi CM, Kutesa A, Muwazi L, Okullo I, Kasangaki A, Kekitinwa A. Oral manifestation in HIV/AIDS infected children. *Eur J Dent.* 2011;5:291-298.
- Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood.* 2002;16: 73-6.
- Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley L, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. *AIDS.* 2005;19(17):2009-18.
- Shah I. Age related clinical manifestations of HIV infection in Indian children. *J Trop Pediatr.* 2005;51(5):300-3.
- Schout D, Novaes HMD. Do registro ao indicador: gestão da produção da informação assistencial nos hospitais. *Ciênc. saúde coletiva.* 2007;12(4):935-944.
- Siberry GK, Joyner M, Hutton N. Growing up with perinatal HIV infection: time for a HAART to heart. *J Pediatr.* 2008;153:456-7.
- Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Review). *Cochrane Database System Review.* 2011;6(7):CD003510.
- Silva AM. Avaliação das perdas auditivas em crianças e adolescentes com HIV/Aids. [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2011.
- Singh S, Jat KR, Minz RW, Arora S, Suri D, Sehgal S. Clinical profile of 516 children affected by HIV in a tertiary care centre in northern India: 14 years of experience. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103: 627—633.
- Soares LF, Castro GFBA, Souza IPR, Pinheiro M. Manifestações bucais associadas à infecção pelo HIV em crianças – estudo retrospectivo de cinco anos. *Pediatric HIV-related oral manifestations – a five-year retrospective study.* *Braz Oral Res.* 2004;18(1):6-11.
- Soumya S e Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(suppl3):184–194.

Souza MVN. Fármacos inibidores de fusão: uma nova estratégia no combate à replicação do vírus HIV. *Acta Farm. Bonaerense*. 2005;24(2):291-299.

Succi RGM, Machado DM e Gouvea AFT. Aids na infância. *Pediatr Mod*. 2007;43(2):53-71.

Sutcliffe CG, van Dijk JH, Bolton C, Persaud D, Moss WJ. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:477-489.

Steenhoff AP, Wood SM, Shah SS, Rutstein RM. Cutaneous *Mycobacterium avium* complex infection as a manifestation of the immune reconstitution syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:755-7.

Sturt AS, Halpern MS, Sullivan B, Maldonado YA. Timing of antiretroviral therapy initiation and its impact on disease progression in perinatal human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):53-60.

Tai BC, De Stavola B L, Gruttola V, Gebiski V, Machin D. First-event or marginal estimation of cause-specific hazards for analysing correlated multivariate failure-time data? *Stat Med*. 2008;27:922-936.

Tancredi, MV. Sobrevida de pacientes com HIV e Aids nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta potencia. [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2010.

Therneau TM, Grambsch PM. Modeling survival data: extending the Cox model. New York; 2000.

Tsang CS, Samaranayake LP. Immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: a review. *Oral Dis*. 2010;16(3):248-56.

UNAIDS. Jointed United Nations Programme on HIV/AIDS. 2006 Report on the global AIDS epidemic. Switzerland; 2006.

UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Switzerland; 2010.

Vaseliu N, Carter AB, Kline NE, Kozinetz C, Cron SG, Matusa R, et al. Longitudinal study of the prevalence and prognostic implications of oral manifestations in romanian children infected with Human Immunodeficiency Virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1067-1071.

Velasco CA, Valencia P, Cortés EP. Manifestations of the digestive apparatus in children with AIDS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31 (Suppl 2):140.

Vijayan T, Benin AL, Wagner K, Romano S, Andiman WA. We never thought this would happen: transitioning care of adolescents with perinatally acquired HIV infection from pediatrics to internal medicine. *AIDS Care*. 2009;21(10):1222-1229.

Wei LJ, Lin DJ, Weisseld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data. *J Am Stat Ass*. 1989;84:1065–1073.

Weinberg A, Dickover R, Britto P, Hu C, Patterson-Bartlett J, Kraimer J, et al. Continuous improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:2267-2277.

Welch S, Sharland M, Lyall EG, Tudor-Williams G, Niehues T, Wintergerst U, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med*. 2009;10(10):591-613.

Williams AJ, Duong T, McNally LM, Tookey PA, Masters J, Miller R. *Pneumocystis carinii* pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. *AIDS*. 2001;15:335–9.

Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, Rutstein RMV. Primary varicella and herpes zoster among HIV-infected children from 1989 to 2006. *Pediatrics* 2008;121(1):150-6.

Ylitalo N, Brogly S, Hughes MD, Nachman S, Dankner W, Van Dyke R, et al. Risk factors for opportunistic illnesses in children with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Pediatr Adol Med*. 2006;160(8):778-87.

Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:417–23.

Zanchetta M, Anselmi A, Vendrame D, Rampon O, Giaquinto C, Mazza A, et al. Early therapy in HIV-1-infected children: effect on HIV-1 dynamics and HIV-1-specific immune response. *Antivir Ther*. 2008; 13:47-55.

Zar H, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: a randomized clinical trial. *BMJ*. 2007;334:105–106.

ANEXO 1



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Of.COEP/ 206 /07

Protocolo 1677
Projeto de Pesquisa AVALIAÇÃO DAS PERDAS AUDITIVAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE HIV-AIDS
Pesquisador(a) Aline Medeiros da Silva

09 de outubro de 2007.

Prezado(a) Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP **analisou**, em sua 8.ª/07 Sessão Ordinária, realizada em 05/10/2007, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o **protocolo** de pesquisa acima intitulado, e o considerou **APROVADO**.

Lembramos, ainda, que conforme Resolução CNS/196/96 são deveres do(a) pesquisador(a):

1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;
2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;
3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;
4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e finais;
5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Claudio Leone

Professor Associado

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/COEP

Ilma. Sra.
Profa. Dra. **MARIA DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA LATORRE**
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA

ANEXO 2



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24/03/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0144/10**, intitulado: "**AValiação DAS PERDAS AUDITIVAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE HIV/AIDS**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Heloisa Helena de Sousa Marques**

Pesquisador (a) Executante: **Aline Medeiros da Silva**

Orientador(a): **Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre**

CAPPesq, 25 de Março de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

ANEXO 3

Questionário do Projeto ICr 2009: Dados de prontuário

Parte I: Identificação	
Número de identificação do paciente:	1. Data de preenchimento: ____/____/____
2. Nome do paciente	
3. Nº. do prontuário do paciente	4. Data de nascimento ____/____/____
Parte II: Características sócio-demográficas	
5. Sexo () 1-Masculino () 2-Feminino	
6. Cor da pele () 1-Branca () 2-Parda () 3-Preta () 4-Amarela () 5-Indígena () 6-Outros	
7. O paciente estuda? () 0-Não () 1-Sim () 9-Ignorado	
8. Se sim, qual a série? _____ 9. Se sim, qual o grau? _____	
10. O paciente trabalha? () 0-Não () 1-Sim () 2-Não se aplica () 9-Ignorado	
11. Se sim, qual a profissão _____	
12. Se sim, quantas horas de trabalho/dia _____	
13. Status atual () 1-Óbito Se óbito, qual a data do óbito? ____/____/____ () 2-Abandono () 3-Transferência (outro serviço) Para qual serviço? _____ () 4-Transferência p/ serviço adultos Para qual serviço? _____ () 5-Seguimento () 9-Ignorado	
Parte III: Características antropométricas	
14. Peso inicial (matrícula do ICr):Kg	Data: ____/____/____
15. Altura inicial (matrícula do ICr):cm	Data: ____/____/____
16. Peso atual (última consulta):Kg	Data: ____/____/____
17. Altura atual (última consulta):cm	Data: ____/____/____
Campos 18 a 23: preencher somente para os pacientes com Aids	
18. Peso no início da Aids:Kg	Data: ____/____/____
19. Altura no início da Aids:cm	Data: ____/____/____
20. Peso após 6 meses de Aids:Kg	Data: ____/____/____
21. Altura após 6 meses de Aids:cm	Data: ____/____/____
22. Peso após 12 meses de Aids:Kg	Data: ____/____/____

23. Altura após 12 meses de Aids:.....cm Data: / /

Parte IV: Características clínicas

24. Data de matrícula no ICr ____/____/____	25. Data da última consulta no ICr ____/____/____
26. Data do diagnóstico do HIV ____/____/____	27. Data do início dos sintomas ____/____/____
28. Data do diagnóstico de AIDS ____/____/____	29. Modo transmissão () 1-Vertical () 2-Transfusional ()) 3-Exposto () 4-Indeterminado () 5-Outro Qual? _____

30. Recebeu profilaxia para transmissão vertical (PACTG 076 – ZDV)
() 0-Não () 1-Sim () 2-Não se aplica () 9-Ignorado

Classificação CDC 1994 modificado	31. Inicial N () A () B () C () 1 () 2 () 3 ()	32. Última consulta N () A () B () C () 1 () 2 () 3 ()
--	--	--

Contagem de células TCD4+:

33. TCD4+ inicial:(n absoluto/mm3) Data ____/____/____

34. TCD4+ atual :(n absoluto/mm3) Data ____/____/____

Carga Viral – RNA PCR :

35. Carga Viral inicial:(cópias/mm) Data ____/____/____

36. Carga Viral atual:(cópias/mm) Data ____/____/____

37: O paciente teve alguma(s) **doença(s) definidora(s) de AIDS de caráter grave?**
() 0-Não () 1-Sim () 9-Ignorado
Se sim, preencher abaixo:

Doença	Data	Data	Data	Diagnóstico
38. Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios, pulmão)	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	() 1.Presuntivo () 2.Definitivo
39. Citomegalovirose além fígado, baço, linfonodo a partir de 1 mês (colite, encefalite, esofagite, retinite etc)	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	() 1.Presuntivo () 2.Definitivo
Criptococose extra-pulmonar: • 40. Sistema nervoso central • 41. Outros sítios Qual? _____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____ ____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____ ____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____ ____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	() 1.Presuntivo () 2.Definitivo () 1.Presuntivo () 2.Definitivo
42. Criptosporidíase com diarreia por período > 1 mês	____/____/____ CV: _____ CD4: _____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____	() 1.Presuntivo () 2.Definitivo

	___/___/___	___/___/___	___/___/___	
43. Encefalopatia pelo HIV	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
44. Infecção pelo Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal ou muco-cutânea por período maior que 1 mês (crianças maiores 1 mês idade)	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
45. Histoplasmose disseminada	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
46. Infecções bacterianas graves e múltiplas ou recorrentes (pelo menos 2 episódios no intervalo de 1 ano, confirmadas por cultura): sepse, pneumonia, meningite, osteoartrites, abscessos de órgãos internos	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
47. Isosporiase com diarreia por período > 1 mês	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
48. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus)	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
Linfomas				()1.Presuntivo ()2.Definitivo
49. Linfoma primário do cérebro	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
50. Outros linfomas Qual ? _____	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
51. Micobacteriose disseminada (não <i>M. tuberculosis</i>)	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
52. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> disseminada ou extrapulmonar	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
53. Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	___/___/___ CV: _____ CD4: _____ ___/___/___	()1.Presuntivo ()2.Definitivo

54. Salmonelose disseminada recorrente (septicemias)	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
55. Sarcoma de Kaposi	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
56. Síndrome de Emaciação (AIDS Wasting Syndrome)	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
57. Toxoplasmose cerebral em crianças mais 1 mês idade	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
58. : O paciente teve alguma(s) outra(s) doença(s) definidora(s) de AIDS de caráter leve ou moderada ou não definidora de AIDS? ()0-Não ()1-Sim ()9-Ignorado Se sim, preencher abaixo:				
Doença	Data	Data	Data	Diagnóstico
59. Desnutrição	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
60. Tuberculose pulmonar	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
61. Outros tumores (não linfoma primário de SNC, não linfoma e não sarcoma de Kaposi)	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
62. Mastoidite ou otite média crônica supurada	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
63. Molusco contagioso	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
64. Trombocitopenia	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
65. Pneumonia Linfóide Intersticial	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	____/____/____ CV: _____ CD4: _____ ____/____/____	()1.Presuntivo ()2.Definitivo

	CD4: _____ / /	CD4: _____ / /	CD4: _____ / /	
60. Cardiopatia	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
66. Aumento da parótida / Parotidite	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
67. Herpes zoster	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
68. Lipodistrofia	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
69. Dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, mista)	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
70. Outras	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
71. Outras	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
72. Outras	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	_____ CV: _____ CD4: _____ / /	()1.Presuntivo ()2.Definitivo
73. Infecções trato respiratório de repetição (OMA, sinusite, pneumonia)	Nº de infecções/ano: OMA _____/ano Sinusite _____/ano PNM _____/ano		Período: _____/_____/ a ____/_____/ _____/_____/ a ____/_____/ _____/_____/ a ____/_____/	

Parte V: Medicamentos

74. O paciente recebe ou recebeu **drogas antirretroviral**?

()0-Não ()1-Sim ()9-Ignorado

Se **sim**, preencher a tabela abaixo conforme a codificação:

Esquema: 1-Monoterapia 2- Terapia dupla 3- Terapia tripla (HAART)
4- Terapia quádrupla 5- Outros

Terapia antirretroviral:

1- AZT- Zidovudina	8- NVP - Nevirapina	14 – RTV- Ritonavir
2- DDI - Didanosina	9 - EFZ – Efavirenz	15 - LPV/r - Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)
3- d4T –Estavudina	10- DLV - Delavirdina	16- SQV - Saquinavir
4-3TC - Lamivudina	11 - APV - Amprenavir	17- TPV - Tipranavir
5- ABC - Abacavir	12 - ATV - Atazanavir	18- DRV - Darunavir
6- DDC - Zalcitabina	13 - IDV - Indinavir	19 – T20 - Enfuvirtida
7 - TDF - Tenofovir	14- NFV - Nelfinavir	20 - Outro

Motivo da troca:

- 1- Falha na terapêutica clínica
- 2- Falha na terapêutica laboratorial
- 3- Intolerancia
- 4- Toxicidade
- 5- Falha na adesão
- 6- Outros
- 9- Ignorado

	Esquema	Terapia antirretroviral				Data de início	Data de término	Motivo da troca
75						/ /	/ /	
76						/ /	/ /	
77						/ /	/ /	
78						/ /	/ /	
79						/ /	/ /	
80						/ /	/ /	
81						/ /	/ /	
82						/ /	/ /	

83. O paciente recebe ou recebeu outros medicamentos não antirretrovirais?

()0-Não ()1-Sim ()9-Ignorado

Medicamentos (últimos 6 meses)	Data início	Data de término	Motivo (descrever)
84.	/ /	/ /	
85.	/ /	/ /	
86.	/ /	/ /	
87.	/ /	/ /	
88.	/ /	/ /	
89.	/ /	/ /	
90.	/ /	/ /	

Parte VI: Genotipagem

91. O paciente realizou genotipagem?

()0-Não ()1-Sim ()9-Ignorado Se sim, data / /

Se sim, descrever subtipo viral e preencher a tabela abaixo:

92. Subtipo vírus:

()1- B ()2- A ()3- C ()4- D ()5- F
()6- Outro Qual? _____ ()7- Mosaico Qual? _____

93. Situação: S-Susceptível I- Intermediário R- Resistente

ANEXO 4

Classificação de sinais indicativos de AIDS em crianças (BRASIL, 1994; BRASIL, 2000^b):

SINAIS MAIORES	
Sinal	Observação
Candidíase oral resistente ao tratamento habitual	Não há.
Aumento crônico da parótida	Não há.
Herpes zoster	Não há.
Tuberculose	Inclui forma pulmonar, extrapulmonar ou disseminada diagnosticadas bacteriológica ou presuntivamente.

SINAIS MENORES	
Sinal	Observação
Hepatomegalia e/ou esplenomegalia	Não há.
Cardiopatia	Definida por alterações no ecocardiograma e que frequentemente se apresenta com sinais de insuficiência cardíaca congestiva, afastada outras etiologias não infecciosas.
Anemia e/ou trombocitopenia	Anemia - hemoglobina < 8,0g/dL Linfopenia - contagem absoluta de linfócitos < 1000/mm ³ Trombocitopenia - plaquetas < 100.000/mm ³

ANEXO 5

Sinais, sintomas e doenças indicativos de AIDS pelo Critério CDC Modificado (BRASIL, 1994; BRASIL, 2000^b):

SINAIS, SINTOMAS E DOENÇAS INDICATIVOS DE AIDS, SE DIAGNOSTICADAS POR MÉTODO DEFINITIVO OU PRESUNTIVO		
Doença	Diagnóstico presuntivo	Diagnóstico definitivo
Infecções bacterianas múltiplas ou de repetição: meningite bacteriana, sepse, pneumonia, abscessos de órgãos internos, infecções, ósteo-articulares		Cultura
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • História de dispnéia de início abrupto que pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória; • RX de tórax com evidência de infiltrado intersticial difuso bilateral; e • Prova terapêutica positiva caracterizada por melhora com tratamento específico. 	Microscopia
Toxoplasmose cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Início recente de anormalidade neurológica focal compatível com lesão intracraniana ou redução do nível de consciência; • Imagem de lesão cerebral com efeito de massa (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) ou aparência radiológica positiva após injeção de contraste; e • Sorologia ou prova terapêutica positiva por melhora com tratamento específico. 	Microscopia
Candidíase do esôfago	<ul style="list-style-type: none"> • Início recente de dor retroesternal à deglutição; e • Candidíase oral diagnosticada pelo achado macroscópico de placas brancas em base eritematosa removíveis na mucosa oral. 	Inspeção macroscópica através de endoscopia ou necropsia ou microscopia (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado.

(Continua)

**SINAIS, SINTOMAS E DOENÇAS INDICATIVOS DE AIDS, SE
DIAGNOSTICADAS POR MÉTODO DEFINITIVO OU PRESUNTIVO**

Doença	Diagnóstico presuntivo	Diagnóstico definitivo
Citomegalovirose (retinite)	Aparência característica em exames oftalmológicos seriados (p.ex., placas na retina com bordas distintas, progredindo de modo centrífugo, acompanhando os vasos sangüíneos e freqüentemente associadas com vasculite retiniana, hemorragia e necrose). Resolução da doença ativa deixa cicatriz e atrofia com mosqueamento ('mottling') do pigmento retiniano.	Microscopia
Pneumonia linfóide intersticial	<ul style="list-style-type: none"> • RX de tórax com evidência de infiltrado intersticial reticulonodular bilateral, com ou sem adenomegalia hilar, de duração de pelo menos 02 meses; e • Ausência de resposta a tratamento antimicrobiano. 	
Encefalopatia determinada pelo HIV	Pelo menos 01 dos seguintes achados com evolução progressiva na ausência de outras causas que não a infecção pelo HIV: a) Perda de marcos (estágios) de desenvolvimento e/ou habilidade intelectual; b) Crescimento cerebral retardado (microcefalia adquirida e/ou atrofia cerebral demonstrada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética); c) Déficits motores simétricos manifestos por pelo menos 02 dos seguintes sinais: paresia, tônus anormal, reflex. patológicos, ataxia ou distúrbio da marcha.	
Síndrome da emaciação ("AIDS Wasting Syndrome")	Pelo menos 01 dos seguintes achados: a) Perda de peso > 10% ou alteração na curva de crescimento de 2 percentis + diarreia. b) Fraqueza crônica + febre > 01 mês (intermitente ou constante).	

SINAIS, SINTOMAS E DOENÇAS INDICATIVOS DE AIDS, SE DIAGNOSTICADAS POR MÉTODO DEFINITIVO	
Doença	Diagnóstico definitivo
Criptosporidíase com diarreia persistente > 01 mês	Microscopia
Citomegalovirose em local que não o olho, e além do fígado, baço ou linfonodos	Microscopia
Herpes simples dos brônquios, pulmão ou do trato gastrointestinal, excluindo a gengivo-estomatite herpética	Microscopia (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos destes tecidos.
Candidíase da traquéia, brônquios ou pulmão	Inspeção macroscópica através de endoscopia ou necropsia ou microscopia (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado.
Criptococose extrapulmonar	Microscopia (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos destes tecidos.
Salmonelose recorrente (não tifóide)	Cultura
Qualquer micobacteriose disseminada que não tuberculose (em outro local que não ou além do pulmão, pele ou linfonodos cervicais ou hilares)	Cultura
Sarcoma de Kaposi	Microscopia
Linfoma	Microscopia

ANEXO 6

I) Evidência laboratorial de imunodeficiência (BRASIL, 2000^b; BRASIL, 2004^b):

CONTAGEM DE LINFÓCITO T CD4+ DEFINIDORA DE IMUNODEFICIÊNCIA DE ACORDO COM A IDADE	
Faixa etária	Contagem total e percentual
< 12 meses	<1.500 células/mm ³ (< 25%)
1 a 5 anos	<1.000 células/mm ³ (< 25%)
6 a 12 anos	<500 células/mm ³ (< 25%)

II) Classificação das categorias imunológicas da infecção pelo HIV (BRASIL, 2007):

ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	CONTAGEM DE LINFÓCITO T CD4+ SEGUNDO FAIXA ETÁRIA		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	≥ 1500 céls/mm ³ (≥25%)	≥ 1000 céls/mm ³ (≥ 25%)	≥ 500 céls/mm ³ (≥ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 céls/mm ³ (15-24%)	500-999 céls/mm ³ (15-24%)	200 – 499 céls/mm ³ (15-24%)
Grave (3)	< 750 céls/mm ³ (< 15%)	< 500 céls/mm ³ (< 15%)	< 200 céls/mm ³ (< 15%)

ANEXO 7

Definições e diagnóstico dos sinais, sintomas e doenças indicativos de AIDS de caráter leve, moderado e grave (BRASIL, 2004^b):

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER LEVE	
Doença, sinal ou sintoma	Definição
Aumento crônico de parótida	Aumento unilateral ou bilateral de parótida(s) por tempo superior a duas semanas, afastadas causas comuns dessa condição, como cálculo/estenose de ducto e parotidite epidêmica (caxumba).
Molusco contagioso	Dermatite viral caracterizada por lesão (única ou múltipla) nodular exofítica de centro umbelicado e de coloração semelhante a da pele normal.
Esplenomegalia	Baço com tamanho superior ao esperado para a idade.
Hepatomegalia	Fígado com tamanho superior ao esperado para a idade.

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER MODERADO		
Doença, sinal ou sintoma	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Anemia por mais de 30 dias	Hemoglobina menor do que 8,0 g/dl.	
Candidíase oral resistente ao tratamento por mais de dois meses em maiores de seis meses de idade	Inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos.	Inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa.
Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal antes de um mês de idade	Inspeção microscópica (histologia ou citologia); cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente da lesão mucocutânea.	
Herpes zoster, com pelo menos dois episódios distintos ou mais de um dermatomo acometido	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatomos.	

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER MODERADO		
Doença, sinal ou sintoma	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Cardiopatia	Definida por alterações no ecocardiograma. Frequentemente apresenta-se com sinais de insuficiência cardíaca congestiva, afastadas outras etiologias não infecciosas.	
Pneumonia linfóide intersticial (LIP)	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial reticulonodular bilateral, com ou sem adenomegalia hilar, de duração de pelo menos dois meses, sem agente etiológico definido e ausência de resposta a tratamento antimicrobiano.
Trombocitopenia por mais de 30 dias	Contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm ³ .	
Tuberculose pulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material diretamente obtido do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Tuberculose pulmonar diagnosticada por padrão clínico e radiológico sugestivos e/ou inspeção microscópica por pesquisa direta de BAAR em material obtido do trato respiratório.

**DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS
DE CARÁTER GRAVE**

Doença, sinal ou sintoma	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Candidíase de esôfago	Inspeção macroscópica: por endoscopia ou necrópsia; ou inspeção microscópica: por histologia ou citologia de material diretamente obtido do tecido afetado.	Histórico de dor retroesternal à deglutição e candidose oral de início recente diagnosticada pela inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica direta de material obtido da mucosa oral com achados característicos.
Candidíase de traquéia, brônquios ou pulmões	Inspeção macroscópica, por endoscopia ou necropsia; ou inspeção microscópica por histologia ou citologia de material diretamente obtido do tecido afetado	
Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja fígado, baço ou linfonodos, em maiores de um mês de idade	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Aparência característica em exames oftalmológicos seriados (por exemplo: discretas placas na retina com bordas distintas, progredindo de modo centrífugo, acompanhando os vasos sangüíneos, e frequentemente associadas à vasculite retiniana, hemorragia e necrose). A resolução da doença ativa deixa cicatriz e atrofia com mosqueamento (<i>mottling</i>) do pigmento epitelial retiniano.
Criptococose extrapulmonar	Inspeção microscópica por histologia ou citologia; pesquisa direta ou cultura em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido; ou detecção de antígeno específico (sangue ou urina).	

(Continua)

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE		
Doença, sinal ou sintoma	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Criptosporidíase com diarreia persistindo por um período superior a um mês	Inspeção microscópica direta em fezes.	
Encefalopatia determinada pelo HIV		Pelo menos um dos seguintes achados com evolução progressiva, presentes por pelo menos dois meses, na ausência de outras causas que não a infecção pelo HIV: (a) perda de marcos (estágios) de desenvolvimento ou habilidade intelectual; (b) crescimento cerebral retardado ou microcefalia adquirida demonstrada por medidas da circunferência da cabeça ou atrofia cerebral demonstrada por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (estudos seriados são necessários em menores de dois anos de idade); (c) déficits motores adquiridos simétricos manifestos por pelo menos dois dos seguintes sinais: paresia, tônus anormal, reflexos patológicos, ataxia ou distúrbio da marcha.
Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal	Inspeção microscópica (por histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	

(Continua)

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE		
Doença, sinal ou sintoma	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Infecções bacterianas graves e recorrentes (pelo menos dois episódios no intervalo de dois anos, bacteriologicamente confirmados): sepse, pneumonia, meningite, osteoartrites e abscessos de órgãos internos	Qualquer combinação de pelo menos duas dessas infecções confirmadas por cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Linfoma não-Hodgkin de células do tipo B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: (a) Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) (b) Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico)	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Linfoma primário do cérebro	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (carinii)	Inspeção microscópica direta em escarro (induzido ou não), em lavado broncoalveolar ou em outros fluidos do trato respiratório; ou por histologia ou citologia em material diretamente obtido do pulmão.	Histórico de dispnéia de esforço ou de tosse não produtiva com início nos últimos três meses associado à radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial difuso bilateral e de hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg), na ausência de evidência de pneumonia bacteriana (prova terapêutica é suficiente).

(Continua)

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE		
Doença, sinal ou sintoma	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase)	Cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Inspeção microscópica direta (pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente - BAAR) de fezes, de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos estéreis desse tecido (de órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares).
Sarcoma de Kaposi	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado.	Reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações ou placas eritematosas ou violáceas características na pele e/ou mucosas por profissional experiente.
Sepse recorrente por bactérias do gênero Salmonella (não tifóide)	Hemoculturas ou cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Síndrome de Emaciação (AIDS Wasting Syndrome)		(a) Perda involuntária e persistente de peso superior a 10% do peso habitual ou alteração na curva de crescimento de dois quartis acompanhada por diarreia crônica caracterizada por pelo menos duas evacuações diarréicas por dia por mais de 30 dias; e (b) Astenia crônica acompanhada por febre com duração superior a um mês (intermitente ou constante)

(Continua)

**DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS
DE CARÁTER GRAVE**

Doença, sinal ou sintoma	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico presuntivo
Toxoplasmose cerebral em crianças com mais de um mês de idade	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Histórico de síndrome clínica neurológica focal de início recente compatível com lesão intracraniana ou redução do nível de consciência associada à imagem de lesão cerebral com efeito de massa (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada com ou sem injeção de meio de contraste – captação anelar) e/ou sorologia ou prova terapêutica positiva.
Tuberculose disseminada ou extrapulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material diretamente obtido do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Tuberculose disseminada diagnosticada por padrão radiológico sugestivo (miliar, infiltrado intersticial não cavitário e/ou inspeção microscópica por pesquisa de BAAR em material obtido do trato respiratório, ou tuberculose extrapulmonar diagnosticada em material obtido de tecido afetado).

ANEXO 8

Classificação das drogas antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes (BRASIL, 2009^b):

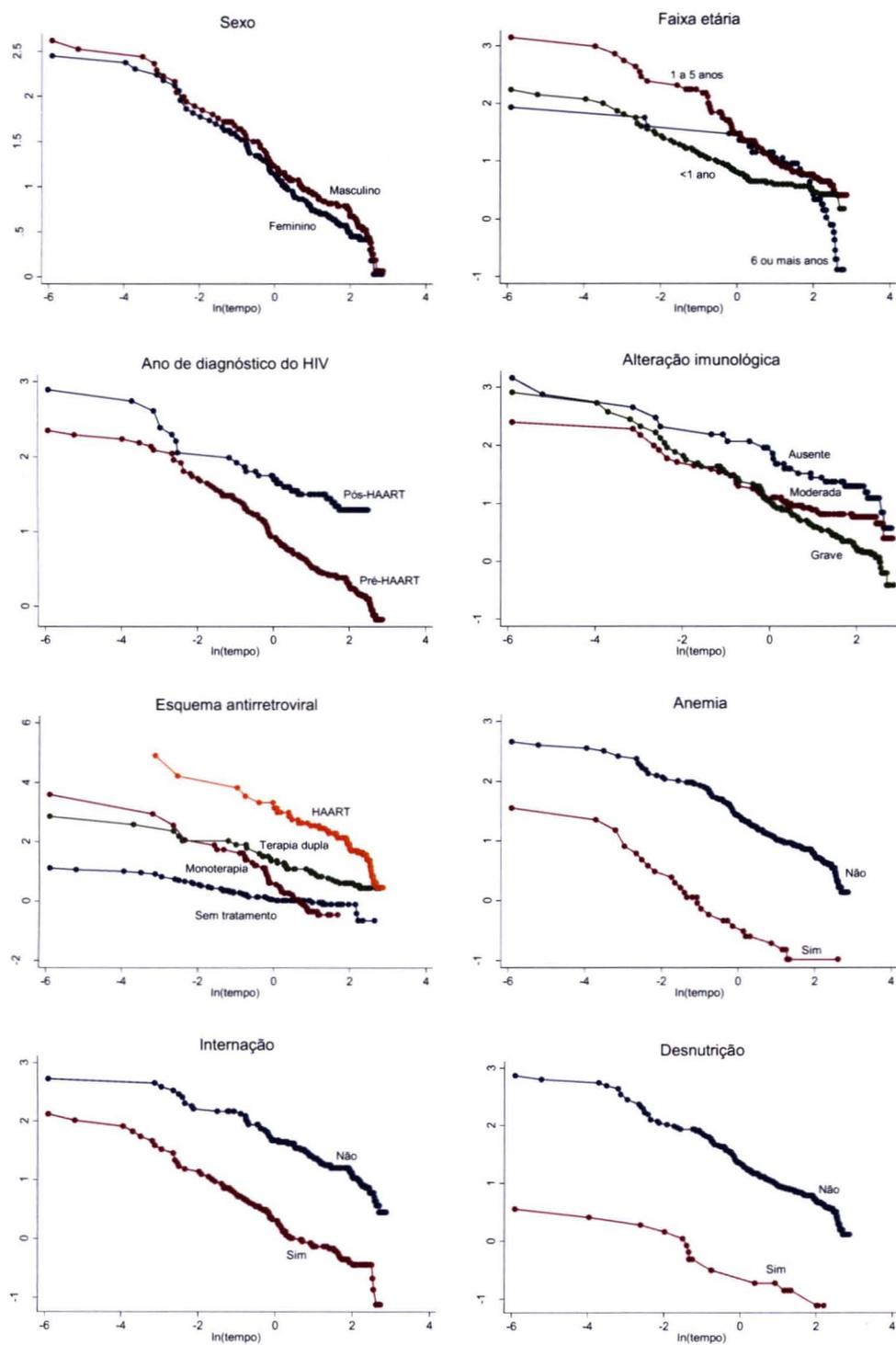
ITRN/ITRNT*	ITRNN**	Inibidores da Protease	Inibidores de Fusão	Inibidores de Integrase
Abacavir (ABC)	Nevirapina (NVP)	Atazanavir (ATV)	Enfuvirtida (T-20)	Raltegravir (RAL)
Didanosina (ddI)	Efavirenz (EFV)	Darunavir (DRV)		
Estavudina (d4T)		Fosamprenavir (FPV)		
Lamivudina (3TC)		Indinavir (IDV)		
Zidovudina (AZT)		Lopinavir/r (LPV/r)		
AZT + 3TC		Nelfinavir		
Tenofovir (TDF)		Ritonavir (RTV)		
		Saquinavir (SQV)		
		Tipranavir (TPV)		
*Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo.				
**Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos				

ANEXO 9

Classificação clínica do CDC, 1994	Classificação equivalente ao CDC, 1987
N1 a N3	P1
A1 a A3	P2A
B1a B3	P2A, P2C, P2D3, P2E3
C1 a C3	P2A, P2B, P2D1, P2D2, P2E1

ANEXO 10

Resíduos das variáveis associadas ao tempo livre de candidíase oral pelo método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo do tempo de seguimento.



ANEXO 11



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP
Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

OF.COEP/16/10

5 de março de 2010.

Prezado(a) Pesquisador(a) e Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP/FSP, analisou em sua 1.º/10 Sessão Ordinária, realizada em 19/02/2010, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - CNS e suas complementares o protocolo de pesquisa n.º 2033, intitulado: "**COMPORTAMENTO DAS DOENÇAS OPORTUNISTAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV**", área temática **GRUPO III**, sob responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Thais Cláudia Roma de Oliveira** e orientação do(a) Professor(a) **Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre**, considerando que as recomendações anteriormente apresentadas por este COEP foram atendidas. Protocolo de pesquisa **APROVADO**.

Atenciosamente,

Cláudio Leone
Professor Titular
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Ilm.º Sr.º
Prof.º Tit. Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública - USP

Av. Dr. Arnaldo, 715 – Anexo Acadêmico - CEP: 01246-904 – São Paulo – SP
Telefones: (55-11) 3061-7779 / 7742 e-mail: coep@fsp.usp.br site www.fsp.usp.br

ANEXO 12

Thais Claudia Roma de Oliveira Konstantyner

Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de São Paulo (2003). Aprimoramento em Epidemiologia Hospitalar pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas (2004). Especialização em Gestão em Controle de Infecção Hospitalar pela Faculdade Hoyer (2006). Mestrado em Vigilância em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública/USP (2008). Programa de Treinamento em Epidemiologia de Campo - EPISUS, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (2008). Doutoranda do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública/USP desde 2009. Atualmente, atuando na Vigilância Epidemiológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização em 12/04/2012

Endereço para acessar este CV:
<http://lattes.cnpq.br/6640172986748642>



**Certificado
pelo autor em
12/04/12**

ANEXO 13

Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre

Possui graduação em Bacharel em Estatística pela Universidade de São Paulo (1978) , especialização em Administração Hospitalar Para Graduados pela Faculdade de Saúde Pública Universidade de São Paulo (1983) , mestrado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1992) , doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1996) , aperfeiçoamento em Conceitos Básicos Introdução Ao Sistema Ibm 360 Co pela Cursos Técnicos de Processamento de Dados (1974) , aperfeiçoamento em Treinamento Para a Preparação de Orientadores de Apr pelo Centro de Integração Empresa Escola (1977) , aperfeiçoamento em Elementos de Consultoria Estatística pelo Associação Profissional dos Estatísticos do Brasil (1978) , aperfeiçoamento em Métodos e Técnicas de Pesquisa Em Ciências Sociais pelo Associação dos Sociólogos do Estado de São Paulo (1979) , aperfeiçoamento em Planejamento e análise estatística em pesquisa pelo Associação Profissional dos Estatísticos do Brasil (1979) , aperfeiçoamento em Técnicas de Análise Demográfica pelo Instituto de Matemática e Estatística Usp (1980) , aperfeiçoamento em Relações Humanas do Trabalho pelo Serviço Nacional de Aprendizado Industrial (1980) , aperfeiçoamento em Elaboração e Prática de Estatística Hospitalar pela Faculdade de Administração Hospitalar do Iph (1980) , aperfeiçoamento em Curso de Treinamento no Uso da Classificação Inter pela Faculdade de Saúde Pública (1980) , aperfeiçoamento em Contabilidade Hospitalar pelo Associação Paulista de Hospitais (1981) , aperfeiçoamento em A Informática no Hospital pelo Associação Paulista de Hospitais (1984) , aperfeiçoamento em Métodos no Trabalho pelo Serviço Nacional de Aprendizado Industrial (1980) , aperfeiçoamento em Ensino Correto de Um Trabalho pelo Serviço Nacional de Aprendizado Industrial (1980) , aperfeiçoamento em Curso de Atuação pelo Associação Brasileira das Entidades Fechadas de Previdência Privada (1986) , aperfeiçoamento em Metodologia Epidemiológica II pela Faculdade de Saúde Pública (1990) , aperfeiçoamento em Classificação e codificação de neoplasias pela Faculdade de Saúde Pública (1991) , aperfeiçoamento em Planejamento de pesquisa clínico-epidemiológica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1992) , aperfeiçoamento em Logistic regression methods for epidemiology pela Faculdade de Saúde Pública (1992) , aperfeiçoamento em Theory and practice of Epidemiology II pela Tufts University (1994) , aperfeiçoamento em Regression methods in Epidemiology pela Tufts University (1994) , aperfeiçoamento em Survival analysis in Epidemiology pela Tufts University (1994) , aperfeiçoamento em Conducting epidemiologic research pela Tufts University (1994) , aperfeiçoamento em Programa de Verão pela Division Of Epidemiology Faculty Of Medicine (1995) , aperfeiçoamento em Epidemiology of cancer pela Division Of Epidemiology Faculty Of Medicine (1995) , aperfeiçoamento em Ethics in scientific inference pela Division Of Epidemiology Faculty Of Medicine (1995) , aperfeiçoamento em Métodos Epidemiológicos Sobre Aids pelo Fundação Oswaldo Cruz (1989) , aperfeiçoamento em Molecular Biology For Genetic Epidemiology pela Johns Hopkins University (2002) , aperfeiçoamento em Family Based Genetic Epidemiology pela Johns Hopkins University (2002) e aperfeiçoamento em Sobrevidas Observada e Relativa Em Estudos Populac pelo Fundação Oswaldo Cruz (2003) . Atualmente é professor titular da Universidade de São Paulo, sem vínculo empregatício do Fundação Antônio Prudente e Membro de corpo editorial da Revista de Saúde Pública / Journal of Public Health. Tem experiência na área de Probabilidade e Estatística , com ênfase em Probabilidade e Estatística Aplicadas. Atuando principalmente nos seguintes temas: cancer, incidência, mortalidade, tendência.

(Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)

Última atualização do currículo em 18/08/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/5543326971362158>

